

**АНАФИЛАКСИЯ.
АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК.
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Витебск, 2018

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»**

**АНАФИЛАКСИЯ. АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК.
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему
медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве пособия
для студентов учреждений высшего образования, обучающихся
по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

Витебск, 2018

УДК 612.017.3:616-001.3-07-07(07)

ББК 52.722.2Я73+53.11Я73

А 64

Рецензенты:

С.В. Жаворонок - профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор

Кафедра военно-полевой терапии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (начальник кафедры - профессор военно-медицинского факультета, доктор медицинских наук, доцент А.С. Рудой)

Новиков, Д.К.

А 64 Анафилаксия. Анафилактический шок. Клиническая картина, диагностика, лечение : пособие / Д.К. Новиков, Л.Р. Выхристенко, П.Д. Новиков, Н.Д. Титова, О.В. Ищенко, И.В. Семенова, В.В. Янченко. – Витебск: ВГМУ, 2018. – 103 с.

ISBN 978-985-466-913-7

В пособии изложены этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, профилактика и неотложная терапия анафилактического и неспецифического шока, приведены нормативно-правовые акты.

Издание предназначено для студентов медицинских университетов, может быть полезно для слушателей повышения квалификации и переподготовки руководителей и специалистов здравоохранения, врачей общей практики, врачей-терапевтов, хирургов, врачей стоматологов, врачей-стоматологов-терапевтов, врачей-стоматологов-хирургов, других врачей стоматологического профиля, врачей-педиатров, врачей педиатров участковых, всех врачей-специалистов, провизоров – специалистов аптек медицинских университетов и врачей всех специальностей.

Утверждено к изданию на заседании Центрального учебно-методического совета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» от 28.09.2017 г., протокол № 8

УДК 612.017.3:616-001.3-07-07(07)

ББК 52.722.2Я73+53.11Я73

ISBN 978-985-466-913-7

© Д.К. Новиков, Л.Р. Выхристенко,
П.Д. Новиков, Н.Д. Титова, О.В. Ищенко,
И.В. Семенова, В.В. Янченко, 2018

© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2018

Перечень сокращений

АД	– артериальное давление
АСИТ	– аллергенспецифическая иммунотерапия
АФ	– анафилаксия
АШ	– анафилактический шок
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИЛ	– интерлейкин
ЛС	– лекарственное средство
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
НШ	– неспецифический шок
РКВ	– рентгенконтрастное вещество
СЛР	– сердечно-легочная реанимация
ЦНС	– центральная нервная система

ОГЛАВЛЕНИЕ

Определение.....	5
Классификация	5
Эпидемиология анафилаксии.....	7
Летальность.....	9
Этиология анафилактоического и неспецифического шока.....	10
Патогенез анафилактоического и неспецифического шока	16
Патоморфологические признаки анафилаксии	21
Клиника анафилактоического и неспецифического шока	22
Последствия анафилаксии.....	27
Диагностика и дифференциальный диагноз.....	29
Лечение анафилаксии	32
Длительность наблюдения и мониторинг.....	48
Особенности анафилаксии у беременных	48
Профилактика анафилаксии.....	51
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	62
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	70
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	81
ПРИЛОЖЕНИЕ 4	86
ПРИЛОЖЕНИЕ 5	90
Вопросы для самоконтроля	91
Контрольные тесты	92
Ответы	101
Рекомендуемая литература.....	102
Дополнительная литература.....	102

Определение

Анафилактический шок (АШ) – острая генерализованная немедленная аллергическая реакция, возникающая на повторное поступление в организм аллергена, в результате которой выделяются медиаторы, вызывающие угрожаемые для жизни нарушения деятельности жизненно важных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной системы и др.).

От АШ необходимо отличать неспецифический (анафилактоидный) шок, сходный по клинике, но являющийся следствием неспецифической (псевдоаллергической) неиммунологической реакции. Неспецифический шок (НШ) – острая генерализованная неспецифическая реакция на различные химические, биологические вещества и физические факторы, индуцирующие образование и выделение медиаторов немедленной гиперчувствительности, вызывающих клиническую симптоматику, сходную с таковой при АШ.

Первое упоминание об анафилактическом шоке относится к 2641 г. до н.э. По сохранившимся документам, египетский фараон Мензес погиб от укуса осы или шершня. Термин «анафилаксия» (от греч. «ана» – обратный и «philaxis» – защита) впервые введен французскими учеными Шарлем Рише (S. Richet) и Полем Портье (P. Portier) в 1902 г. для обозначения необычной, иногда смертельной реакции у собак, возникающей при повторном введении сыворотки угря или экстракта из щупалец актиний. Аналогичную анафилактическую реакцию на повторное введение лошадиной сыворотки у морских свинок описал в 1905 г. русский патолог Г.П. Сахаров. Вначале анафилаксия считалась экспериментальным феноменом, однако в последующем она была описана и у людей.

Классификация

Анафилаксия (АФ) – острая генерализованная реакция на аллергены и другие патогены, которая может быть аллергической (зависит от IgE, IgG-антител и иммунных комплексов) и неиммунной – неспецифической. Оба варианта отражают явление гиперчувствительности к аллергенам (аллергическая) или другим патогенам (холод, физическая нагрузка, некоторые лекарства).

Основным клиническим проявлением анафилаксии является анафилактический шок. Неспецифическая анафилаксия соответствует анафилактоидному шоку (хотя термин «анафилактоидный шок» считается устаревшим по консенсусу ЕААСИ (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии)) (Рис. 1).

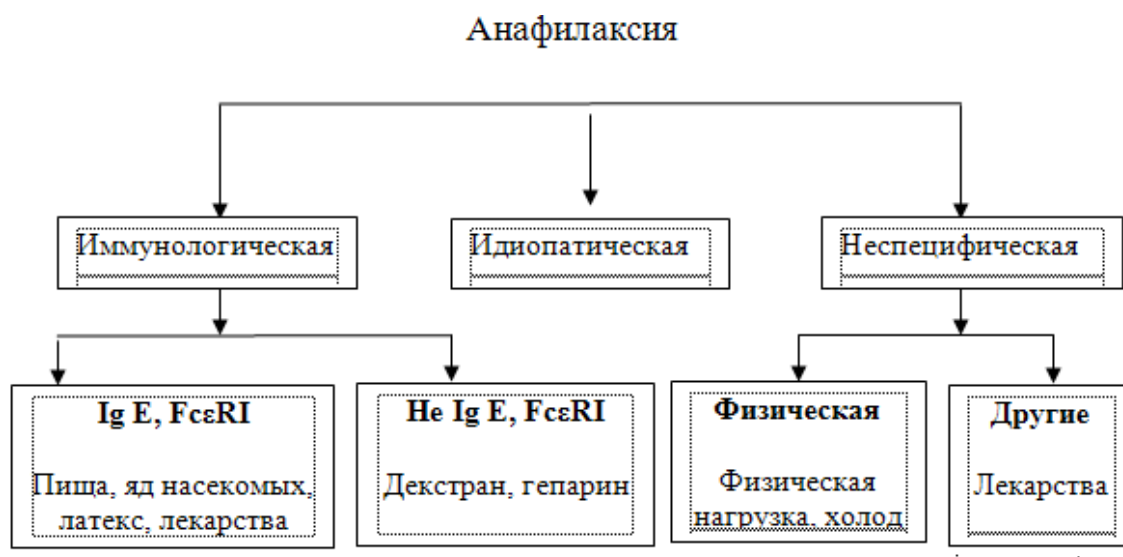


Рис. 1. Виды и механизмы развития анафилаксии

Идиопатическая АФ – это диагноз исключения, который должен быть выставлен только после комплексного углубленного обследования пациента (детализировать историю болезни, исключить другие причины АФ, в том числе - ранее не распознанный аллерген; провести правильную дифференциальную диагностику и т. п.). В настоящее время идиопатическую АФ рассматривают как отдельный диагноз, который открывает новые возможности для выявления ранее неизвестных триггеров АФ (рис. 1).

Для описания АФ используют множество других терминов (генерализованная системная реакция, системная аллергическая реакция, реакция выраженной гиперчувствительности), что, несомненно, также способствует гиподиагностике АФ и, особенно, затрудняет ее лечение (в том числе применение адреналина).

Согласно классификации АФ по МКБ-10, выделяют:

T78.0 - анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу;

T78.2 - анафилактический шок неуточненный;

T80.5 - анафилактический шок, связанный с введением сыворотки;

T81.1 - шок во время или после процедуры, не классифицируемый в других рубриках;

T 88.2 – шок, вызванный анестезией;

T88.6 - анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство;

T88.7 – патологическая реакция на лекарственное средство и медикаменты, неуточненная.

В данной классификации отсутствует понятие «неспецифический шок» или «анафилактоидный».

Эпидемиология анафилаксии

Всемирная организация аллергологов (WAO) отмечает динамический рост числа анафилаксий у детей, подростков, беременных женщин и пожилых людей.

Имеющиеся данные о распространенности АФ являются часто неточными. Некоторые врачи при описании используют этот термин для синдрома полномасштабной тяжелой реакции, в то время как другие используют его и для описания более слабых случаев. Общеизвестен факт, что эпидемиологические данные по анафилаксии занижены, так как чаще всего учитываются наиболее тяжелые реакции и не принимаются во внимание легко протекающие, быстро купирующиеся приемом антигистаминных средств в амбулаторных условиях либо самостоятельно разрешающиеся формы.

Статистические данные о распространенности анафилаксии в разных странах существенно различаются, однако следует отметить, что во всех регионах фиксируется увеличение зарегистрированных случаев анафилаксии, что связано с увеличением числа потенциальных аллергенов, воздействию которых подвергаются люди.

Рабочая группа Американской Коллегии Аллергологии, Астмы и Иммунологической Эпидемиологии Анафилаксии, суммировала результаты многих важных международных эпидемиологических исследований с использованием существующих данных и пришла к заключению, что всеобщая частота эпизодов анафилаксии, находится между 30 и 950 случаями на 100 000 человек в год.

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных рабочей группой по анафилаксии Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (АСААИ), свидетельствуют о том, что анафилаксия затрагивает до 2% населения (примерно от 50 до 2000 эпизодов на 100 тыс. человек).

В США в 2003 году анафилаксия явилась причиной 1500 летальных исходов, причем 2,8-42,7 млн. американцев были подвержены риску хотя бы одного эпизода анафилаксии в течение их жизни. Исследования о распространенности анафилаксии, проведенные Lockey RF. в 2014 г., свидетельствуют о том, что ежегодно в США регистрируется возникновение 10,8 случаев анафилаксии, индуцированной пищей на 100 тыс. человек. Экстраполируя эти данные на все население США, можно говорить о развитии примерно 29000 случаев пищевой анафилаксии каждый год, в результате чего около 2000 случаев заканчиваются госпитализацией и 150

случаев - летальностью. Аналогичные результаты были получены в Великобритании, Франции, Италии, Австралии. Исследования, проведенные в Дании, свидетельствуют о том, что распространенность пищевой анафилаксии составляет 3,2 случая на 100 тыс. жителей в год с летальностью около 5%. По данным эпидемиологических исследований в России, было установлено, что распространенность анафилактического шока составляет 1 на 70 тыс. населения в год. Основными этиологическими факторами анафилаксии были медикаменты и укусы перепончатокрылых насекомых. В СССР за период с 1970 по 1980 г. было зарегистрировано 520 случаев АШ, 48 из которых закончились летально (9,2%), что составило приблизительно 1 случай на 5 млн. населения в год. Общий вывод большинства зарубежных исследований один: в течение последних десятилетий распространенность АФ резко выросла во всех возрастных группах населения. Так, в Австралии частота АФ, вызванной пищей, повысилась за последние годы на 350%, а по другим причинам - на 230%.

Распространенность АФ в России (Казань) изучалась по данным обращаемости за медицинской помощью в 1995 и 1999 годах и составила: 3,5% и 4,4 % соответственно от всех острых аллергических реакций. Установлено, что лекарственные средства явились причиной АШ в 50% и 62%, ужаления перепончатокрылыми – в 50% и 33,2% в указанные годы.

В г. Витебске на протяжении 5-ти лет (2011-2015 гг.) количество пациентов, нуждавшихся в стационарном лечении по поводу АФ, колебалось в пределах 0,58 - 1,25% от общего числа госпитализированных в течение года в областное отделение аллергологии. В 2017 г. на базе аллергологического отделения УЗ «ВОКБ» было пролечено 24 пациента с анафилаксией, что составило 1,2% от числа всех пролеченных за год.

По зарубежным данным, распространенность анафилактического шока следующая: 0,7–10% - среди пациентов, получавших инъекции пенициллина; у 0,5–5% укушенных или ужаленных насекомыми; 0,22–1% - среди пациентов, получавших инъекции рентгенконтрастных средств; у 0,004% пациентов с пищевой аллергией; 1 на 3 500–20 000 инъекций общих анестетиков; 1 на 10 000 000 инъекций аллергенов в процессе аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Шок наблюдается у 1 из 2 700–3 000 госпитализированных пациентов.

Тяжелое течение АШ наиболее часто наблюдается вследствие ужаления перепончатокрылыми насекомыми. Так, у пчеловодов, АШ развивается в 14-42% случаев, у лесников – в 21%, тогда как в общей популяции - в 0,8-3,3% случаев.

АФ, индуцированная лекарственными средствами (ЛС), встречается у 0,05-6% пациентов, получавших средства для наркоза; у 0,22-2% пациентов, получавших гиперосмолярные рентгенконтрастные средства (РКС); у 0,02%-0,015% пациентов, лечившихся пенициллином; 1 на 3500 – 20000 инъекций общих анестетиков.

Реже АФ возникает у пациентов с пищевой аллергией – в 0,004% случаев; при контакте с латексом, бактериальными, пыльцевыми аллергенами – до 0,3% в общей популяции; при физической нагрузке, сопровождающейся предварительным употреблением некоторых продуктов (арахис, рыба и морепродукты) или ЛС (пенициллин, новокаин, аспирин).

Крайне редко наблюдается АФ при постановке кожных проб и проведении провокационных тестов с аллергенами, АСИТ. Так, в Саратовском аллергологическом центре частота АФ за 30-летний период работы составила 0,0007%: общее число проведенных инъекций аллергенов – 438 030, зарегистрирована 1 анафилактическая реакция на 146 010 инъекций. В аллергологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» наблюдался 1 случай АФ на 70 000 кожных проб и отсутствовали системные анафилактические реакции при проведении алерговакцинации 15 860 больным. По данным зарубежных авторов, на 12 286 инъекций аллергенов отмечено всего 10 (0,07%) системных реакций, из них 1 (0,01%) – анафилактическая, в США – 1 смертельный исход на 2 млн инъекций аллергенов.

Таким образом, анализируя данные различных эпидемиологических исследований, можно сказать, что распространенность анафилаксии в популяции колеблется от 1,21 до 15,04%, заболеваемость – 10-20 случаев на 100 тыс. жителей в год, летальность – 0,047 случаев на 100 тыс. населения. Тяжелый шок развивается в 1–3 случаев на 10 тыс. населения.

Летальность

В целом прогноз при анафилаксии благоприятный, показатель смертности менее 1%. Риск смерти, однако, возрастает у пациентов с астмой, особенно, если астма плохо поддается терапии или у астматиков, у которых не проводилась терапия адреналином или она была отсрочена.

На развитие анафилаксии важное влияние оказывает путь поступления аллергена в организм. При парентеральном введении аллергена реакции типа анафилактического шока наблюдаются чаще, чем при введении любым другим путем. Самый опасный путь поступления аллергена – ингаляционный, затем следует внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, подкожный, сублингвальный, энтеральный, ректальный/вагинальный, накожный.

В Великобритании, например, от тяжелой АФ ежегодно погибает 1-3 человека на миллион населения (основная причина — орехи); в Австралии, Турции, Корее, Китае главным триггером летального исхода АФ являются ЛС. Факторы риска летальности от АФ, вызванной пищей: возраст 10–35 лет, обострение бронхиальной астмы, аллергия на арахис, запоздалое введение адреналина. Факторы риска летальности при АФ, индуцированной

приемом ЛС: возраст 55–85 лет, наличие респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний; использование антибактериальных или анестезирующих ЛС. От АФ, вызванной укусом перепончатокрылых насекомых, чаще всего погибают мужчины в возрасте 35–84 лет (4–2 летальных исхода на 1 000 000 населения в год в США).

Основные причины летальных исходов при АФ: сосудистая недостаточность; асфиксия; тромбозы сосудов; инсульты; кровоизлияния в надпочечники; обструкция верхних/нижних дыхательных путей (при пищевой АФ); плохо контролируемая бронхиальная астма.

Этиология анафилактического и неспецифического шока

АШ развивается в результате контакта высокосенсибилизированного организма со специфическими антигенами (аллергенами). Самые частые причины – лекарственные средства и яды насекомых.

На частоту и время развития анафилактического шока влияет путь введения аллергена в организм. Анафилактические реакции при парентеральном пути введения аллергена развиваются в течение часа (иногда немедленно, "на кончике иглы"). Однако анафилактический шок может развиваться и при ректальном, наружном и пероральном применении ЛС, просто в таких случаях шок развивается позднее, спустя 1–3 ч. от момента контакта с аллергеном, по мере его всасывания.

Лекарственная аллергия нередко сопровождается АШ, что определяется высокой степенью сенсибилизации и быстрым, часто парентеральным введением лекарств-аллергенов. Практически все лекарства могут быть причиной АФ. Лекарственные средства могут вызывать АФ через IgE-зависимые, IgE-независимые иммунологические механизмы или прямую стимуляцию тучных клеток.

Высокоаллергенными являются лекарства, представляющие собой полные белковые антигены. К их числу относятся:

- биологические экстракты: инсулин, гормоны гипофиза и паращитовидных желез животного происхождения, кортикотропин, вазопрессин, эстрадиол;
- ферменты: трипсин, химотрипсин, химопапаин, пенициллиназа, стрептокиназа, аспарагиназа;
- ЛС, приготовленные из лошадиной сыворотки: противостолбнячная сыворотка, противодифтерийная сыворотка, антирабическая сыворотка, противоядные сыворотки, антилимфоцитарный иммуноглобулин;
- вакцины: коревая, гриппозная, столбнячная;
- аллерговакцины: домашняя пыль, пыльца растений, шерсть животных;

- цитокины и иммуноглобулины: моноклональные антитела (сетуксимаб, инфликсимаб, омализумаб), интерфероны α , β , γ , молграмостим, интерлейкин-2.

Большинство ЛС являются неполными антигенами - гаптенами. Связываясь в организме больного с белками-носителями, гаптены вызывают IgE-опосредованную реакцию или индуцируют неспецифическую реакцию. Частой причиной анафилактических и неспецифических реакций являются следующие лекарства-гаптены:

- антибиотики и другие антимикробные средства;
- дезинфицирующие средства;
- мышечные релаксанты;
- местные анестетики;
- витамины;
- цитостатики;
- опиаты;
- гепарин;
- аспирин и другие НПВС;
- рентгеноконтрастные средства;

Среди лекарственных средств наиболее высокими сенсibilизирующими свойствами обладают антибиотики, особенно пенициллины. Смертельные случаи от АШ составляют 0,002% или 1/7,5 млн инъекций пенициллина. После введения пролонгированных форм пенициллина (бициллинов) может наблюдаться затяжное течение шока с рецидивами в связи с поступлением новых доз аллергена. По данным А. С. Лопатина (2000), АШ составляет 3,92% случаев (смертельных 0,34%) от общего числа реакций на ЛС и 5,51% (0,48 % летальность) всех случаев лекарственной аллергии.

Необходимо отметить, что АФ может развиваться также и на различные ЛС, имеющие общие антигенные структуры (табл.1).

Таблица 1

Группы лекарственных средств, имеющие общие антигенные детерминанты

Общая детерминанта	Лекарственные средства, имеющие общую детерминанту
Кольцо β -лактама	<p>1. Пенициллины (<i>природные</i>-бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин; <i>полусинтетические</i> - пенициллиназоустойчивые-оксациллин, метициллин, ампициллин, корбенициллин и др.), <i>комбинированные</i> - амоксиклав, амоклавин, ампиокс, аугментин, бетамп, клавоцин, клоампи, лептимокс, сулациллин, тиментин, тазоцин, уназин)</p> <p>2. Цефалоспорины (I поколения – цефазолин, цефалексин, II поколения – цефуроксим, III поколения - цефотаксим, це-</p>

	фтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, IV поколения – цефепим) 3. Карбапинемы (имипенем, меропенем)
Анилин (фениламин)	1. Новокаин, анестезин и родственные вещества 2. Парааминосалициловая кислота 3. Сульфаниламиды (сульфадимидин, сульфадиметоксин, сульфален и др.). Могут реагировать и с бензолсульфонамидной группой, так как имеют SO ₂ NH ₂ -группу, связанную с кольцом бензола
Бензолсульфонамидная группа	1. Сульфаниламиды (сульфадимидин, сульфадиметоксин, сульфален, стрептоцид, сульфацил-натрий (альбуцид) и др.) 2. Комбинированные ЛС, содержащие сульфаниламиды (сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол, бисептол, бактрим), ингалипт и пр.) 3. Гипогликемические ЛС производные сульфонилмочевины (глибенкламид (манинил), гликлазид (димебон МВ, глидиаб), глипизид (глибенез ретард), гликвидон (глюренорм), букарбан, бутамид и пр.) 4. Диуретики: а) тиазидные диуретики (дихлотиазид(гипотиазид), гидрохлортиазид (триампур), циклометиазид, оксодолин) и комбинированные ЛС, содержащие тиазидные диуретики (тенорик, капозид, ко-ренитек, энап НЛ и пр.) б) «петлевые» диуретики, производные сульфамойлантриновой и сульфамойланбензойной кислот (фуросемид (лазикс), буфенокс, клопамид (бринальдикс), индапамид (арифон) в) ингибитор карбоангидразы (диакарб) 5. Селективные ингибиторы ЦОГ 2-й группы коксибов (целекоксиб (церебрекс), рофекоксиб)
Фенотиазиновая группа	1. Нейролептики (аминазин, пропазин и др.) 2. Антигистаминные ЛС (прометазин) 3. Метиленовый синий 4. Антидепрессанты (фторацизин) 5. Коронарорасширяющие ЛС (хлорацизин, нонахлазин) 6. Антиаритмические средства (этмозин)
Йод	1.Йод и неорганические йодиды (калия или натрия йодид, спиртовой раствор йода, раствор Люголя) 2. Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства (урографин, омнипак, кардиотраст, трийодтраст, триомбрин, сергозин и др.) 3. Гормональные препараты (тироксин, трийодтиронин, тиреоксид)
Этилендиамин	1. Производные этилендиамина (супрастин (хлоропирамина гидрохлорид), ранитидин, противоопухолевые препараты (продимин и пр.), пиперазин и его производные (цетиризин, гидроксизин (атаракс) и пр.). 2. Ксантины: кофеин, пентоксифиллин, терфиллин (теопек, теотард, теофедрин). 3. Кремы, содержащие этилендиамин

Аллергия на укусы насекомых, встречающаяся почти у 5 % населения, - нередкая причина АШ. Сильные реакции развиваются на укусы перепончатокрылых (пчел, ос, шмелей, шершней, муравьев), к ядам которых имеется высокая сенсibilизация. В составе яда перепончатокрылых содержатся пептиды, ферменты (гиалуронидаза, фосфолипаза А), гистамин, серотонин и другие биологические активные вещества. Возникновение вскоре после укуса перепончатокрылых насекомых абдоминальных симптомов (боль в животе и рвота) является предиктором развития АФ. В случае подтверждения диагноза инсектной аллергии пациенту, перенесшему АФ на ужаление перепончатокрылых, показана АСИТ (по данным зарубежных исследований, она эффективна в 98% случаев). Однако, некоторые пациенты имеют убедительный анамнез, указывающий на АФ, возникшую в ответ на укус насекомых, но отрицательные результаты аллергологического обследования. Подобная ситуация требует исключения у больного мастоцитоза: в последнее время ученые обратили внимание на резкое увеличение распространенности АФ у таких пациентов.

Анафилаксия, вызванная латексом. Выделяют три фактора риска по развитию АФ и аллергических реакций на латекс: 1) медицинские работники; 2) дети со Spina bifida и урогенитальными пороками развития; 3) профессиональная экспозиция латекса. В таких группах риска больным, наряду с учетом данных анамнеза (только опрос не дает полной информации!), для диагностики аллергии к латексу используют кожные пробы, патч-тесты, пробу с латексными перчатками, а также определение специфических IgE-антител к латексу. К сожалению, стандартных тестов диагностики аллергии на натуральный латекс нет. У таких пациентов при денитальных процедурах и хирургических вмешательствах используют безлатексные предметы (катетеры, перчатки и т. п.).

Анафилаксия на пищевые продукты. Все продукты потенциально могут вызвать АФ. У высокосенсибилизированных детей зафиксированы случаи АШ при употреблении нескольких капель молока. АФ, индуцированная пищей, у взрослых отличается относительно доброкачественным течением. АШ могут вызывать пищевые аллергены яиц, рыбы, моллюсков, орехов, бобовых. У пациентов с аллергией на красное мясо (свинина) может развиваться замедленная анафилаксия, опосредованная специфическими IgE к гликопротеину — галактоза-альфа-1,3-галактоза (α -gal).

Следует учесть некоторые важные географические вариации пищевых триггеров, связанные с местными диетическими особенностями, методами приготовления пищи. В Северной Америке и в некоторых странах Европы и Азии, наиболее аллергенными являются: коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, моллюски и рыба. В других европейских странах — это фрукты (такие как персик), на Востоке - кунжут, а в Азии - такие продукты, как гречиха, нут, рис.

Кроме того, пищевые триггеры могут быть скрыты в заменителях; перекрестно-реагирующих продуктах питания; в пищевых добавках (специи, красители - кармин/кошениль, однозамещенный глутамат, сульфиты, папаин). Реакции могут вызвать также загрязняющие пищевые продукты паразиты (например, нематода *Anisakis simplex*) и пылевые клещи.

Химическая аллергия распространена широко, и некоторые виды химических веществ могут вызывать у чувствительных пациентов шоковые реакции в случае поступления этих аллергенов в значительном количестве любым путем (через дыхательные пути, кожу, в виде примесей к ЛС, пище). Возможны случаи анафилаксии при использовании в косметике красителя для волос, отдушек, ароматизаторов.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) (аллерговакцинация) аллергических заболеваний может осложняться АШ, если грубо нарушаются правила ее проведения, вводятся высокие дозы аллергенов, отсутствует наблюдение за пациентом после инъекции аллергена, пациент принимает бета-блокаторы или имеет неконтролируемую бронхиальную астму. Следует отметить, что АСИТ проводят только специально обученные аллерголог-иммунолог и медсестра, что в высшей степени снижает риск развития АФ (других аллергических реакций) на иммунотерапию. При правильном проведении АСИТ частота развития тяжелых и фатальных реакций очень низка (1 случай примерно на 2 500 000 инъекций).

Известны случаи АФ как **реакции на семенную жидкость**. АФ после вступления в половой контакт рассматривают как результат IgE-опосредованной сенсibilизации к протеинам семенной плазмы разной молекулярной массы (> 90% простат-специфических антигенов имеют молекулярную массу 12–75 kDa). Сенсibilизацию оценивают по данным прик-тестов со свежей спермоплазмой человека или ее фракций. Вместе с тем, у таких пациентов следует исключить другие причины аллергии (латекс, пищевая аллергия, пассивный перенос аллергена через семенную плазму).

В случае, когда причину анафилаксии установить не представляется возможным, диагностируется **идиопатическая анафилаксия**. Таких пациентов следует тщательно обследовать (детальный анализ истории болезни для исключения всех предполагаемых причин АФ в совокупности со специфическими тестами (кожные тесты, измерение уровней IgE в сыворотке), например, для исключения системного мастоцитоза). Показано, что примерно 50% таких пациентов страдают atopическими заболеваниями. Диагноз идиопатической анафилаксии обуславливает возможность идентификации ранее непризнанных триггеров (например, анафилаксия к галактозе альфа-1,3 галактоза, углевод, содержащийся в красном мясе). Идиопатическая анафилаксия нередко рецидивирует и характеризуется рефрактерностью к проводимой терапии.

Индукторами неспецифического шока являются многие диагностические и ЛС (рентгеноконтрастные средства, декстраны, антибиотики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), а также внутривенно вводимые растворы натрия хлорида, натрия бикарбоната, глюкозы, если они содержат агрегаты и микрокристаллы молекул, способные активировать комплемент. Неспецифический шок запускают некоторые биологические агенты (бактерии и продукты их деградации, сыворотки, иммуноглобулины, содержащие агрегаты молекул, токсины).

НШ может индуцироваться **физической нагрузкой**. Обычно после экстремальной нагрузки (игра в футбол, теннис, аэробика, танцы), а также перегрева, у некоторых больных может появиться уртикарная сыпь, зуд кожи и прогрессирование симптомов до развития ангиоотека, свистящего дыхания, коллапса. Иногда эти эпизоды бывают связаны с приемом пищи (определенного продукта, к которому пациент сенсibilизирован); лекарственных средств (например, аспирин, других нестероидных противовоспалительных средств) или совпадают с периодом высокой концентрации пыльцы в воздухе. Чаще всего прием аллергенного продукта за 2–4 ч (реже – за 12 ч) до физической нагрузки приводит у таких пациентов к появлению кожного зуда или других выше перечисленных симптомов. В таких случаях следует сразу прекратить физическую нагрузку. Профилактический прием лекарств неэффективен, некоторым пациентам может помочь ежедневный прием антигистаминных средств. Прогноз хороший, но описаны летальные исходы. Тяжелые приступы со временем проходят, видимо, из-за избегания пациентом физической нагрузки или изменения условий жизни.

Воздействие **физическими факторами** (холод, жара, ультрафиолетовое облучение), вызывая либерацию медиаторов из тучных клеток, способствует развитию НШ. У пациентов, страдающих холодовой крапивницей, АФ может развиваться при общем переохлаждении (например, купание в холодной воде).

Профессиональные аллергены (вдыхание таких аллергенов, как перхоть животных или пыльцы трав), реже, но также могут вызвать АФ.

Таким образом, среди факторов риска развития АФ, можно выделить следующие, наиболее значимые **триггеры**:

- **Атопия в анамнезе** (бронхиальная астма, поллиноз, лекарственная аллергия, АШ, атопический дерматит и/или отягощенная наследственность по этим болезням) наблюдается более чем в 50% случаев АФ, причиной которого чаще являются рентгеноконтрастные средства, пища, латекс, физическая нагрузка, нередко идиопатическая анафилаксия. Однако, следует отметить, что атопические болезни являются фактором риска для анафилаксии, индуцированной пищей, физическими упражнениями, и латексом, но не для анафилаксии, вызванной укусами насекомых и ле-

карственными средствами (World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. Position paper, 2011).

- *Возраст.* АФ может развиваться в любом возрасте, но чаще у взрослых - в 60% случаев у лиц, моложе 30 лет. Причинами шока у взрослых являются ЛС (рентгенконтрастные вещества, анестетики), ужаление насекомых, тогда как у детей – пищевые продукты. Следует отметить важность специфических триггеров анафилаксии в разных возрастных группах. Продукты – это наиболее распространенный триггер у детей, подростков и молодых людей. Укусы насекомых и лекарственные средства являются относительно распространенными триггерами у взрослых и пожилых людей. В этих возрастных группах, идиопатическая анафилаксия, диагноз исключения, также относительно распространена.
- *Пол.* У женщин частота анафилаксии выше, чем у мужчин в 2 раза, хотя в других исследованиях выявлена одинаковая частота развития АФ у мужчин и женщин.
- *Путь поступления аллергена.* Чаще шок развивается при парентеральном введении аллергена. Опасен ингаляционный путь введения. Наиболее безопасен – пероральный путь поступления аллергена, при этом течение АФ менее тяжелое, хотя описаны случаи летального исхода шока, развившегося на пищевые аллергены.
- *Одновременный прием лекарственных средств* (особенно бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, седативных, антидепрессантов) и алкоголя;
- *Социально-экономический статус.* Риск возникновения АФ выше у людей с высоким социально-экономическим статусом.
- *Наличие ко-факторов* (физическая нагрузка: острая инфекция, например, ОРВИ; предменструальный период; эмоциональный стресс; путешествия), которые усиливают проявления АФ.

Следовательно, достаточно много факторов риска и ко-факторов способствуют развитию или утяжелению течения АФ, о которых врач должен быть осведомлен как можно в полной мере, поскольку все эти факторы играют главенствующую роль также в диагностике и лечении этой тяжелой жизнеугрожающей реакции.

Патогенез анафилактического и неспецифического шока

Основой АШ является аллергическая реакция немедленного типа, развивающаяся в высоко сенсibilизированном организме. В период сенсibilизации, под влиянием контакта с аллергеном, образуются антитела класса

IgE или IgG. Связываясь своими Fc-фрагментами с высокоаффинными Fcε-RIα (IgE) или Fcγ-RI (IgG) рецепторами тучных клеток и базофилов, они делают их способными реагировать на аллерген. Для активации рецептора и передачи сигнала внутрь клетки необходимо, чтобы минимум две молекулы IgE, ранее связавшиеся базофилами (тучными клетками), фиксировали своими Fab-фрагментами два эпитопа (детерминанты) аллергена. Это обычно происходит при повторном его попадании в организм (*иммунологическая, специфическая стадия* реакции). Такое взаимодействие аллергена и IgE-антител индуцирует трансмембранный сигнал, который уже в течение минуты активирует базофил через *src*-тирозинкиназы.

Когда наступает *патохимическая*, медиаторная стадия, гранулы базофила передвигаются по направлению к периферии клетки и покидают ее через поры мембраны. Процесс дегрануляции не сопровождается разрушением мембраны и базофил сохраняет свою жизнеспособность. Из гранул базофила освобождаются гистамин, лейкотриены, триптаза, тромбоцитарный активирующий фактор, серотонин, факторы хемотаксиса для эозинофилов и нейтрофилов, группа интерлейкинов (ИЛ-4, 5, 6, 8), вовлекающих другие лейкоциты. Эти клетки, в свою очередь, выделяют вторичные медиаторы (*поздняя фаза реакции*). Выделившиеся медиаторы приводят к сокращению гладкой мускулатуры, усилению секреции бронхиальной слизи, увеличению сосудистой проницаемости (*патофизиологическая* стадия). Реакция заканчивается стадией клинических проявлений.

Поздняя фаза этой аллергической реакции (через 4 - 12 часов) характеризуется вовлечением в процессе эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. Причем важным этапом является их прилипание к эндотелию и экзотоксическая миграция. Этому предшествует усиление экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии (молекул ICAM-1 и ICAM-2, CD11/CD18, E-селектина и др.).

В типичных случаях АШ протекает как *немедленная реакция I (анафилактического) типа*. В реакцию вовлекаются тучные клетки различной локализации и базофилы крови, что создает генерализованную клиническую картину: поражаются сердечно-сосудистая, дыхательная, нервная, эндокринная системы, кожа.

В патогенезе АШ могут участвовать и антитела класса IgG, одни субклассы которых (IgG₄), подобно IgE, связываются с базофилами и тучными клетками и позволяют им взаимодействовать с аллергенами, а другие (IgG₃, IgG₁, IgG₂) образуют иммунные комплексы, активирующие комплемент, т. е. запускающие *немедленную реакцию III типа*. Эта реакция, видимо, встречается при относительно медленно развивающихся (через 20 мин - 1 ч) вариантах АШ. Медиаторы, образующиеся в результате активации комплемента, прежде всего - анафилатоксины, существенно дополняют эффекты медиаторов, выделившихся в процессе дегрануляции тучных клеток и базофилов. В частности, анафилатоксин стимулирует освобождение

ние гистамина из тучных клеток. При активации иммунными комплексами комплемента может активироваться и фактор Хагемана (XII фактор свертывающей системы крови), который переводит плазминоген в плазмин. Последний вызывает фибринолиз и расщепляет активный фактор Хагемана, фрагменты которого переводят калликреиноген в калликреин (кининогенин), служащий источником образования кининов, в частности - брадикинина. Выделением и образованием различных медиаторов заканчивается *патохимическая стадия* анафилактической реакции.

Наряду с медиаторами, появляющимися при дегрануляции тучных клеток (гистамин, лейкотриены, триптаза, гепарин, хемокины, цитокины и др.), кинины и факторы активации комплемента оказывают мощное комплексное воздействие на органы и ткани: усиливают сосудистую проницаемость, вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, интенсивную секрецию слизи, вовлекают другие клетки (эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты) в реакцию. Многогранные эффекты, индуцируемые медиаторами, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Основные медиаторы анафилактической реакции и их действие

Гистамин	Расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров, отек тканей (H ₁ , H ₂), сокращение мышц бронхов, кишечника, матки (H ₁), уменьшение коронарного кровотока, тахикардия (H ₂), стимуляция гиперсекреции (H ₁ , H ₂). Связывание гистамина с H ₃ -рецепторами пресинаптической мембраны нейронов уменьшает выделение гистамина, допамина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина; предупреждает бронхokonстрикцию. При совместной активации H ₂ - и H ₄ -рецепторов увеличивает продукцию ИЛ-16, влияя на хемотаксис Т-клеток, эозинофилов
Хемотаксические факторы	Привлечение эозинофилов и нейтрофилов
Гепарин	Уменьшение свертывания крови, торможение активации комплемента
Химаза	Повышение сосудистой проницаемости
Триптаза	Генерация анафилотоксина (C3a), деградация кининогена, активация протеолиза
Лейкотриены (C4, D4, E4)	Расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров, отек тканей, сужение коронарных артерий, бронхоспазм, легочная гипертензия
Простагландины	Расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров, отек тканей, бронхоспазм, легочная гипертензия
Тромбоксан A2	Сокращение гладких мышц, стимуляция агрегации тромбоцитов
Фактор активации тромбоцитов	Агрегация тромбоцитов и лейкоцитов, бронхоспазм, повышение сосудистой проницаемости, отек
Кинины	Расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров

Снижению сердечного выброса могут способствовать вовлечение сердечной мышцы в аллергическую реакцию и возникающие на этом фоне аритмии вследствие прямого действия медиаторов аллергии, гиповолемии, развивающегося ацидоза, ишемии миокарда.

Нарушение микроциркуляции при шоке - важный элемент патогенеза. На начальном этапе шока благодаря выделению гепарина тучными клетками свертывание крови замедляется. Вследствие уменьшения капиллярного кровотока снижаются доставка кислорода и энергетических субстратов, а также выведение конечных продуктов обмена. Развивается нарушение обмена веществ в тканях, основной признак которого - появление метаболического ацидоза, возникающего на фоне гипоксии и анаэробного окисления. Выраженный ацидоз ведет к нарушению равновесия сосудистого тонуса артериол и вен и повышению свертываемости протекающей через них крови (гиперкоагуляции). Из-за гипоксии и ацидоза артериолы расширяются, а вены остаются суженными, кровь при этом может поступать в капилляры, отток из которых затруднен. Результатом этих процессов может быть спонтанное свертывание крови в капиллярах и образование микротромбов, в крайнем варианте ведущее к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию.

Признаками нарушения микроциркуляции служат изменение окраски кожных покровов, ее неравномерность, мраморность, нарушение сознания, снижение диуреза. Расстройство микроциркуляции вызывает нарушения функции различных органов и систем: легких, сердца, почек, надпочечников, нервной системы, что может быть причиной смерти.

При АШ отмечаются спазм гладкой мускулатуры, гиперсекреция слизи, отек подслизистой, а это приводит к закупорке просвета бронхов и асфиксии. Важное значение в клинической картине имеет контрактура гладкомышечных органов (бронхов, кишечника, матки, мочевого пузыря).

Неврологическая симптоматика (беспокойство, потеря сознания, судороги и др.) развивается вследствие гипоксии и прямого действия медиаторов.

Примерно у 7-20% пациентов развиваются двухфазные анафилактические реакции – в этом случае симптомы анафилаксии повторяются через 3-4 часа, иногда 8 часов без нового воздействия аллергена. Такая поздняя фаза анафилаксии связана с освобождением хемотаксических факторов из клеток системы иммунитета и выбросом цитокинов.

Неспецифические реакции, могут развиваться с участием следующих механизмов:

- Прямое выделение медиаторов из тучных клеток - под действием лекарственных средств (гиперосмолярные рентгеноконтрастные вещества, миорелаксанты, наркотические анальгетики, плазмозамениители, цефалоспорины, ванкомицин, полимиксин В), пищи, яда

насекомых, физических факторов (холод, тепло, нагрузка). Механизм шока, возникающего при физической нагрузке, примерно у 50% пациентов опосредован IgE, образующими комплексы с продуктами (сельдерей, креветки, яблоки, орехи, куриное мясо, гречка) и/или лекарствами. В этих случаях физическая нагрузка является лишь разрешающим фактором для развития анафилаксии. Перечисленные продукты хорошо переносятся пациентами без физической нагрузки, также и нагрузка вне приема данных продуктов не вызывает анафилаксию. Другая форма неспецифической реакции развивается при физических нагрузках периодически, причем независимо от приема пищи. Существует мнение, что высвобождение эндогенных пептидов во время повышенной физической нагрузки приводит у восприимчивых пациентов к выбросу медиаторов – в биоптатах кожи у них были обнаружены активированные тучные клетки.

- Активация комплемента по альтернативному пути (тромболитические средства, рентгеноконтрастные вещества, кровезаменители, сосудистые протезы, нейлоновые и целлофановые компоненты мембран оксигенаторов, диализаторов);
- Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. При приеме нестероидных противовоспалительных средств блокируется циклооксигеназа I и II типов, в результате чего увеличивается синтез лейкотриенов.
- Активация кининовой системы (анальгетики, местные анестетики) или нарушение деактивации брадикинина (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину).
- В отличие от АШ, при НШ:
- Не требуется предварительной сенсibilизации организма, шок может развиваться уже при первом введении антигена;
- Аллергоанамнез обычно не отягощен. Нередко у пациента отмечаются поливалентные реакции на различные вещества и ЛС (аллергия «на все»), в том числе - на простые вещества (глюкозу, физиологический раствор и др.), которые не вызывают аллергии;
- Существуют химические вещества и ЛС - наиболее частые индукторы НШ;
- Дозы веществ, как правило, превышают во много раз те, после которых возникает АШ;
- НШ могут индуцировать неаллергические, например - физические факторы;
- Отсутствуют антитела и клеточная сенсibilизация - специфические факторы аллергии;

- Нет необходимости избегать назначения всех ЛС, обладающих сходным фармакологическим действием и структурой с тем, на который была отмечена реакция.

Механизм идиопатической анафилаксии неизвестен. Возможно, это синдром активации тучных клеток, возникающий при массивном высвобождении гистаминовых рилизинг-факторов из Т-лимфоцитов. Другой причиной идиопатической анафилаксии могут быть антитела IgG к IgE, фиксированные на тучных клетках, что вызывает их дегрануляцию и освобождение медиаторов.

Патоморфологические признаки анафилаксии

1. Кровоизлияние в надпочечники.
2. Жидкое состояние крови в сосудах трупа вследствие прижизненного или посмертного фибринолиза.
3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Микроскопически он проявляется наличием микротромбов в мелких венах и капиллярах, а также распространенных периваскулярных кровоизлияний в коже, слизистых оболочках и внутренних органах.
4. Депонирование крови в системе микроциркуляции, которое проявляется неравномерным кровенаполнением внутренних органов и признаками гиповолемии («пустое сердце», малое количество крови в крупных венозных стволах и т. д.).
5. Шунтирование крови: уменьшение количества капилляров, их кровенаполнения и заполнение кровью преимущественно венулярных отделов органов. Это характерно, прежде всего, для почек, печени, легких.
6. Гипоксические повреждения органов и тканевой отек (сердце, легкие, желудок и кишечник, головной мозг, почки). В миокарде появляются очаги повреждения, возможно развитие инфаркта миокарда. Характерны отек слизистой дыхательных путей (гортань, бронхи), бронхоспазм и гиперсекреция слизи. Интерстициальная ткань легких и альвеолы отечны, могут появляться ателектазы («шоковое легкое»). В слизистой оболочке пищеварительной системы отмечаются острые эрозии и язвы, возможно развитие некрозов и кровотечений. Наблюдается отек и набухание тканей головного мозга. В почках в тяжелых случаях отмечается развитие кортикальных некрозов.

Следует отметить, что описанные выше патоморфологические изменения могут быть представлены в разной степени, что определяет клиническую картину АФ.

Клиника анафилактического и неспецифического шока

Клиническая картина анафилактического и неспецифического шока характеризуется разнообразным сочетанием нарушений функций различных органов и систем, степень выраженности которых создает неповторимость каждого случая.

Период предвестников, как правило, развивается в течение 3-30 мин. после действия аллергена (приема лекарственного средства, пищи, укуса насекомых и др.). В некоторых случаях (например, при введении депонированных препаратов), он развивается в течение 2 часов после введения антигена. Этот период характеризуется возникновением у пациентов внутреннего дискомфорта, тревоги, озноба, слабости, головокружения, шума в ушах, ухудшения зрения, онемения пальцев рук, языка, губ, болей в пояснице и животе. Нередко у пациентов появляется кожный зуд, затруднение дыхания, крапивница и ангионевротический отек Квинке. При высокой степени сенсибилизации пациента этот период может отсутствовать (молниеносный шок).

Период разгара характеризуется потерей сознания, гипотонией (менее 90/60 мм рт. ст. или <30% от исходного АД у взрослых), тахикардией, бледностью кожных покровов, цианозом губ, холодным потом, одышкой, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией, уменьшением выделения мочи (менее 20 мл/ мин.). Могут появляться высыпания на коже и слизистых оболочках в виде крапивницы (волдыри). Продолжительность этого периода определяется тяжестью анафилаксии.

Период выхода из шока продолжается, как правило, 3-4 недели. У пациентов сохраняются слабость, головная боль, ухудшение памяти. В этот период могут развиваться острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, аллергический миокардит, гломерулонефрит, гепатит, поражение нервной системы (менингоэнцефалит, арахноидит, полиневриты), сывороточная болезнь, крапивница и ангионевротический отек Квинке, гемолитическая анемия, тромбоцитопения и другие осложнения.

В зависимости от выраженности клинических симптомов, условно выделяют **гемодинамическую, асфиктическую, абдоминальную, кардиальную, церебральную** формы (варианты течения) АФ. Их симптоматика в определенной степени всегда присутствует при генерализованной форме шока. Однако, с учетом патогенеза заболевания, необходимо помнить о том, что любой вариант шока в обязательном порядке будет сочетаться с гемодинамическим (асфиктический+гемодинамический, абдоминальный+гемодинамический, церебральный+гемодинамический и т.д.).

Первыми симптомами шока могут быть системные проявления, частота которых отражена в таблице 3.

**Частота развития симптомов анафилаксии
(по Нагуа М., Гершвин М.Э., 2004г. с дополнениями)**

Симптомы	Частота встречаемости (%)
Гемодинамические Снижение артериального давления, слабость, головокружение	100
Кожа, слизистые Крапивница и ангионевротический отек Квинке (в области гортани, губ, языка, язычка, век, рук, ног, гениталий) Гиперемия кожи Зуд без высыпаний	90 85-90 45-90 2-5
Респираторные Отек языка, гортани, глотки Одышка, свистящее дыхание Ринит	40-60 50-60 45-50 15-20
Абдоминальные Усиление перистальтики, тошнота, рвота, схваткообразные боли в животе, понос (иногда мелена)	30-45
Сердечно-сосудистая система Боли за грудиной, тахикардия, аритмии	10-45
Центральная нервная система Судороги	3-5
Другие Металлический вкус во рту Кровотечение из-за сокращений матки у женщин	0,1-1
«Правило двойки»: - время после контакта с аллергеном – 2 минуты – 2 часа, - реакция развертывается в 2-х и более системах организма	

Гемодинамический вариант характеризуется преобладанием симптомов нарушения сердечно-сосудистой деятельности. Боли в области сердца, резкое снижение артериального давления (АД), аритмия, глухость тонов, исчезновение пульса. Спазм периферических сосудов и бледность кожных покровов или их паралитическое расширение («пылающая гиперемия»), расстройства микроциркуляции в виде мраморности кожи и цианоза. Признаки нарушений функции внешнего дыхания и центральной нервной системы (ЦНС) выражены относительно слабее, главный синдром - это сердечно-сосудистая недостаточность, служащая основанием для развития других осложнений.

При *асфиктическом варианте* АФ ведущим симптомом является острая дыхательная недостаточность и нарушение газообмена. Тяжесть состояния обусловлена отеком слизистой гортани и частичной или полной обтурацией ее просвета, резким бронхоспазмом и гиперсекрецией слизи,

вплоть до полной непроходимости бронхиол, интерстициальным или альвеолярным отеком легкого. В ранний период шока при благоприятном развитии этого варианта нарушений гемодинамики и функций ЦНС не наблюдается, но они присоединяются при более затяжном и тяжелом его течении. Могут развиваться геморрагии и ателектазы в легочной ткани, застойные явления в малом круге кровообращения. В ряде случаев асфиктический вариант приходится дифференцировать с астматическим приступом и статусом. Обтурация просвета дыхательных путей может быть вызвана отеком языка.

Церебральному варианту свойственны преимущественные изменения со стороны ЦНС. Отмечаются головная боль, тошнота, гиперестезии, психомоторное возбуждение, потеря сознания, судороги. Иногда шок напоминает эпилептический статус с последующей остановкой дыхания и сердца. Могут развиваться нарушения мозгового кровообращения, сопровождающиеся резкой потерей сознания, ригидностью затылочных мышц.

При *абдоминальном варианте* развивается картина «острого живота» с болями в эпигастральной области и симптомами раздражения брюшины, что симулирует перфорацию язвы или кишечную непроходимость. Нередко наблюдаются вздутие живота, рвота, непроизвольная дефекация и мочеиспускание, кишечные кровотечения, резкие боли в области придатков матки и кровянистые выделения из половых путей у женщин.

В отдельных случаях выделяют *кардиогенный вариант*, напоминающий острый инфаркт миокарда с симптомами внезапной, резкой боли за грудиной и признаками острой коронарной недостаточности.

Тяжесть течения АФ определяется степенью выраженности гемодинамических нарушений, сознания, ответной реакцией на лечение. Выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение шока (табл. 4).

Таблица 4

Критерии тяжести течения анафилаксии

Критерии	Легкое течение	Среднетяжелое	Тяжелое течение
Снижение АД	< 90/60-50/0 мм рт. ст.	Не определяется	Не определяется
Потеря сознания	Кратковременная (минуты)	5-10 минут	10 и более минут
Период предвестников	5-10 минут	Секунды и минуты	Секунды или отсутствует
Эффект лечения	Хороший	Замедленный	Иногда отсутствует

На основании степени тяжести принимается решение о дозе вводимых лекарственных средств и объема оказываемой терапии.

Для *легкого течения* АФ характерно наличие короткого продромального периода (от нескольких минут до часа), когда появляются его предвестники. Это различные признаки начавшейся аллергической реакции: кожный зуд, высыпания на коже в виде крапивницы, эритематозных, петехиальных и папулезных элементов, гиперемия кожи, чувство жара и жжения, заложенность носа, спастический кашель, першение в горле. Пациенты жалуются на слабость, головокружение, тошноту, тяжесть и боли в голове, сердце, за грудиной, в животе, пояснице, затрудненное дыхание. Отмечаются бледность, иногда гиперемия кожи лица, цианоз губ, возбуждение, а затем вялость, депрессия, сумеречное состояние, заторможенность, реже полная потеря сознания. В связи со спазмом гладкой мускулатуры наблюдаются бронхоспазм, одышка, сухие свистящие хрипы, схваткообразные боли в животе, рвота, непроизвольные дефекация и мочеиспускание. Пульс нитевидный, тоны сердца глухие, тахикардия до 110-150 уд/мин, экстрасистолы, АД резко снижается (90/40-60/20 мм рт. ст.). Однако чаще клиническая картина включает не все, а лишь некоторую часть перечисленных симптомов.

В случае *среднетяжелого течения* АФ могут тоже отмечаться такие предвестники, как общая слабость, чувство страха, гиперемия лица, боли различной локализации, высыпания, кашель, рвота, затем быстро наступает потеря сознания. Кожные покровы бледны, изредка участками гиперемированы, губы цианотичны, черты лица заостряются. На лбу появляется холодный липкий пот, иногда пена у рта. Зрачки расширены и не реагируют на свет. Одышка со свистящими сухими и (или) влажными хрипами, могут развиваться удушье и асфиксия на фоне отека легкого. Тоны сердца глухие, еле прослушиваются, в некоторых случаях появляется акцент II тона на легочной артерии, пульс нитевидный, аритмичный, тахикардия (брадикардия), АД резко снижено или не определяется. На ЭКГ - снижение зубцов, смещение интервала S-T, отрицательные зубцы Т в некоторых отведениях, нарушения проводимости, что свидетельствует об ишемии мышцы сердца. Наблюдаются непроизвольные дефекация и мочеиспускание, спастические сокращения матки и кровянистые выделения из влагалища. В связи с отеком серозных оболочек и ишемией мозга появляются тонические и клонические судороги. Активация фибринолитической системы крови может приводить к носовым, желудочным и кишечным кровотечениям. Если процесс прогрессирует и развиваются осложнения, пациент может погибнуть.

При *тяжелом течении* АФ молниеносно развиваются выраженные нарушения деятельности ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, наступающие в течение нескольких секунд или минут. Если не оказать пациентам немедленную помощь, они быстро погибают. Кожные покровы становятся резко бледными, местами, особенно на груди, руках, губах - цианоз, пена у рта. Лоб покрывается холодным липким потом (в свя-

зи с гиперкапнией и ацидозом). Зрачки расширены, на свет не реагируют, шейные вены набухшие. Дыхание шумное, аритмичное, в случае отека гортани - свистящее, стридорозное. Если бронхоспазм резкий, дыхательные шумы отсутствуют и при аускультации наблюдается картина «немного легкого». Пульс и АД не определяются, тоны сердца не прослушиваются. Отмечаются тонические и клонические судороги, непроизвольная дефекация и мочеиспускание. Развиваются сосудистый коллапс и коматозное состояние, прострация.

Наиболее типичный молниеносный шок развивается у высоко сенсibilизированных пациентов в случае парентерального введения лекарств или ядов при ужалении перепончатокрылыми. Причем, чем быстрее развивается шок после поступления в организм аллергена, тем тяжелее он протекает. Пищевые аллергены реже индуцируют АФ. Обычно она развивается медленнее и протекает доброкачественно. Доза введенного парентерально аллергена в значительных количествах существенно не влияет на тяжесть шоковой реакции. Даже минимальные дозы пенициллина (следы его в шприце, игле, скарификационные пробы) бывают причиной тяжелых шоковых реакций. Ингаляционно поступивший аллерген, как правило, вызывает асфиктический вариант АШ.

В зависимости от характера течения выделяют: *острое злокачественное, острое доброкачественное, затяжное, рецидивирующее, abortивное.*

Для *острого злокачественного течения* характерно нарушение сознания, выраженные симптомы сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, резистентность к проводимой терапии и неблагоприятный исход.

Для *доброкачественного течения* характерны оглушенное или sopорозное состояние пациента, умеренное и постепенное снижение АД, умеренные нарушения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах, хороший ответ на противошоковую терапию и благоприятный исход.

Затяжное течение характеризуется длительным восстановлением сосудистого тонуса, что требует введения адреномиметиков в течение нескольких суток с постепенной отменой.

Рецидивирующее течение АФ характеризуется повторными отсроченными (через 6-8 ч) эпизодами нарушений гемодинамики, более резистентными к терапии в сравнении с начальными проявлениями.

Abortивное течение АФ характеризуется чаще всего асфиктическими нарушениями, которые быстро купируются, гемодинамические нарушения минимальны.

После выхода из шокового состояния у пациентов некоторое время сохраняются нарушения функции различных органов и систем, что требует продолжения лечения. В это время возможны рецидивы шока, особенно в случае введения депонированных ЛС, которые продолжают всасываться.

Длительность послешоковых нарушений зависит от тяжести перенесенного шока, они могут сохраняться до 3-4 недель. В это время возможно появление различных осложнений. Патогенез их обусловлен развитием иммунокомплексных, цитотоксических и даже замедленных реакций. Причем в цитотоксические и, особенно, в замедленные реакции вовлекаются аутоаллергены органов и тканей.

Клиническая картина послешоковых осложнений разнообразна. Могут быть нарастающие боли в области сердца, одышка, тахикардия как результат развившегося аллергического миокардита. Иногда нарушена функция почек: боли в пояснице, стойкое повышение АД, олигурия, гематурия, протеинурия, развивается острый гломерулонефрит. В процесс может вовлекаться печень, она увеличивается, края ее становятся болезненными, отмечаются желтуха, зуд кожи, увеличивается уровень прямого билирубина, нарушаются показатели печеночных проб. Возможна индукция аутоиммунных реакций в виде системной красной волчанки, узелкового периартериита. Встречаются гемолитические анемии, агранулоцитозы, тромбоцитопении. Нередки поражения центральной и периферической нервной системы с явлениями менингоэнцефалитов, арахноидитов и полиневритов.

Последствия анафилаксии

После купирования сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности у пациента могут сохраняться следующие симптомы:

- заторможенность, вялость, слабость, боли в суставах, боли в мышцах, лихорадка, озноб, одышка, боли в сердце, а также боли в животе, рвота и тошнота;
- длительная гипотензия (сниженное артериальное давление) - купируется продолжительным введением вазопрессоров: адреналин, мезатон, дофамин, норадреналин;
- боль в сердце вследствие ишемии сердечной мышцы - рекомендуется введение нитратов (изокет, нитроглицерин), антигипоксантов (тиотриазолин, мексидол), кардиотрофиков (рибоксин, АТФ);
- головная боль, снижение интеллектуальных функций из-за продолжительной гипоксии головного мозга – используются ноотропные препараты (пирацетам, цитиколин), вазоактивные вещества (кавинтон, циннаризин).

При появлении инфильтратов в месте укуса или инъекции показано местное лечение - гормональные мази (преднизолоновая, гидрокортизоновая), гели и мази с рассасывающим эффектом (гепариновая мазь, троксева-

зин, лиотон). Допустимо использование местно антигистаминных лекарственных средств (фенистил гель).

Иногда возникают поздние осложнения после АФ: гепатит, аллергический миокардит, неврит, гломерулонефрит, вестибулопатии, диффузное поражение нервной системы - что является причиной смерти больного. Спустя 10-15 дней после шока могут возникнуть: ангионевротический отек Квинке, рецидивирующая крапивница, развиваться бронхиальная астма.

Таким образом, можно выделить следующие *осложнения АФ*:

1. Осложнения собственно анафилактического шока: брадикардия с последующей остановкой сердца; остановка дыхания; почечная недостаточность; респираторный дистресс-синдром и отек легких; церебральная ишемия; ДВС-синдром; общая гипоксия и гипоксемия.

2. Осложнения терапии (встречаются приблизительно в 14% случаев и связаны, прежде всего, с введением адреналина и/или вазопрессоров и инфузионной нагрузкой): тахикардии различного вида; ишемия миокарда с развитием инфаркта; аритмия.

У 20% больных АФ протекает в виде двух фаз – первой реакции, за которой в среднем через 4-12 часов следует вторая «волна», иногда с более тяжелыми клиническими проявлениями. Этот феномен может быть связан с отсроченным назначением эпинефрина или его низкой дозировкой; кроме того, факторами риска «двухфазной» анафилаксии считают ангионевротический отек гортани, гипотензию в начале анафилактической реакции и ее тяжелое течение. Клинические проявления второй фазы АФ не имеют принципиальных отличий от предыдущей, но требуют использования достоверно больших доз адреналина. Наиболее часто анафилаксия персистирует в случаях, когда она вызвана сенсibilизацией к пище. Поскольку жизнеугрожающие симптомы анафилаксии могут рецидивировать, пациентов следует наблюдать в течение 24 ч после первых проявлений данной патологии.

При анализе 500 случаев анафилактического шока различного генеза (ужаление перепончатокрылыми насекомыми, воздействие ЛС, специфическая гипосенсибилизация) не наблюдалось даже 2 случаев, клинически идентичных по сочетанию симптомов, времени развития, тяжести течения, продромальным явлениям и др. Однако существует закономерность: чем меньше времени прошло от момента поступления аллергена в организм, тем тяжелее клиническая картина шока. Наибольший процент летальных исходов анафилактический шок дает при развитии его спустя 3-10 мин. после попадания аллергена в организм.

После перенесенной АФ существует период невосприимчивости, так называемый рефрактерный период, который длится 2-3 недели. В это время проявления аллергии исчезают (или значительно снижаются). В дальнейшем степень сенсibilизации организма резко возрастает, и клиниче-

ская картина последующих случаев АФ, даже если она возникает спустя месяцы и годы, отличается от предыдущих более тяжелым течением.

При развитии осложнений АФ показаны консультации других специалистов: кардиолога, невролога, оториноларинголога, офтальмолога, эндокринолога, гастроэнтеролога, нефролога, гепатолога, уролога и др.

Диагностика и дифференциальный диагноз

В типичных случаях диагноз очевиден на основании анамнеза (введение лекарственных средств, укус насекомых и т. д.) и характерной клинической картины. Трудности возникают при неясности и невозможности сбора анамнеза, а также атипичной клинической картине.

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями, которые могут напоминать один из вариантов шока. Опасно не отличить АФ от:

- инфаркта миокарда;
- кишечной непроходимости;
- перфоративной язвы желудка или 12-перстной кишки или другой причины «острого живота»;
- тромбоэмболии легочной артерии;
- кровоизлияния в мозг;
- гипогликемии при передозировке инсулина.

Клиника АФ сходна с:

- другими видами шока (кардиогенный, септический, геморрагический);
- вазовагальными реакциями (обмороками);
- заболеваниями и синдромами, сопровождающиеся преходящими приливами (карциноидный синдром, посменопаузальный синдром, алкогольный синдром, гастроинтестинальные опухоли, медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитома);
- функциональными заболеваниями (истерия, паническое состояние, дисфункция голосовых связок);
- системным мастоцитозом;
- синдромом «красного человека», развивающемся при введении ванкомицина;
- крапивницей и ангионевротическим отеком Квинке (могут быть начальными симптомами АШ);
- реакциями, вызванными употреблением рыбы, загрязненной бактериями, под действием которых из гистидина образуется гистамин; токсином (сакситоксин) некоторых двустворчатых моллюсков, крабов и морского планктона, токсином не подвергнутых достаточной термической обработке рыб подотряда скумбриевых.

Иногда легкие формы АШ и НШ не диагностируются. Клиническая картина шока расценивается как пирогенная или местная аллергическая реакция в основном из-за того, что у больных отсутствует потеря сознания.

Лабораторные показатели, используемые для диагностики и дифференциальной диагностики АШ:

Определение β -триптазы (нейтральной протеазы, содержащейся только в тучных клетках) *в сыворотке крови*. Повышение уровня триптазы сыворотки (> 25 мкг/л) с большей вероятностью предполагает наличие АФ. Для определения уровня триптазы необходимо осуществить забор крови однократно (через 1-2 ч после возникновения симптомов) или трехкратно (в идеале): сразу; через 1-2 часа, через 24 часа после начала симптомов и при выписке (для определения фонового уровня триптазы, так как у некоторых людей она исходно повышена). Пик концентрации наблюдается через 60-90 минут после начала шока и сохраняется в течение 6 часов. Следует помнить о том, что повышение активности триптазы, помимо анафилаксии, наблюдается при системном мастоцитозе. В 50% случаев повышение уровня триптазы при АФ отсутствует. Необходимо отметить, что уровень триптазы повышен лишь у 60% взрослых с анафилаксией и редко повышается у детей или при анафилаксии, индуцированной пищей. Уровень триптазы в пределах нормального диапазона не исключает наличие анафилаксии.

Уровень гистамина в плазме. Концентрация его начинает повышаться через 5-10 минут, период полураспада составляет 20 минут, что ограничивает возможность использования этого показателя.

Уровень метилгистамина (метаболит гистамина) *в суточной моче*. Сохраняется в моче в течение 24 часов.

Серотонин сыворотки крови, 5-гидрооксииндолуксусная кислота в моче. Используется для дифференциального диагноза при карциноидном синдроме.

Вазоинтестинальные полипептиды сыворотки (гормоны поджелудочной железы, вазоинтестинальный полипептид), *субстанция Р*. Используются для исключения гастроинтестинальных опухолей или медуллярной карциномы щитовидной железы, которые продуцируют вазоактивные пептиды.

Общий анализ крови. Отмечается повышение гематокрита, СОЭ, лейкоцитоз, эозинофилия, редко анемия, тромбоцитопения.

Общий анализ мочи. В случае поражения почек отмечается протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия. Уменьшается клубочковая фильтрация, снижаются клиренс эндогенного креатинина и канальцевая концентрационная способность, в крови может повышаться уровень мочевых шлаков.

Биохимический анализ крови. Отмечается повышение активности трансаминаз, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, гипогликемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипокомплементемия.

Исследование кислотно-щелочного равновесия: pH, лактат, гидрокарбонат; P_aCO_2 , P_aO_2 (парциальное напряжение углекислого газа и кислорода в артериальной крови). Развивается ацидоз с гиперлактатемией, обусловленной гипоксией, в артериальной крови снижается содержание гидрокарбонатов (норма 22-25 ммоль/л) и увеличивается (более 5 ммоль/л) дефицит оснований. Уровень лактата превышает 1,6-2,7 ммоль/л. Общее поглощение кислорода уменьшается, тогда как по артериовенозной разнице оно возрастает. Насыщение кислородом артериальной крови становится ниже - 80-90 %.

Метанефрины (норметанефрины) в сыворотке и моче. Тест используется для дифференциальной диагностики с феохромоцитомой.

Определение уровня *ванилилминдальной кислоты*. Определение в суточной моче используется для дифференциальной диагностики с феохромоцитомой.

В острый период **не проводят** определение специфических IgE- IgG-антител в сыворотке крови к подозреваемому аллергену, тест выполняют через 3-4 недели после шока. Используют ИФА, РАСТ, реакцию выброса ионов калия из сенсibilизированных лейкоцитов.

Кроме лабораторных исследований применяют **инструментальные методы обследования:**

Рентгенография грудной клетки. При бронхоспазме – повышение прозрачности легочных полей, иногда ателектазы, признаки интерстициального отека легких.

ЭКГ. Преходящие изменения: суправентрикулярные аритмии, инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST, блокада ножек пучка Гиса, иногда синдром WPW. При развитии острого инфаркта миокарда: глубокий зубец Q, подъем сегмента ST в соответствующих отведениях.

Показатели гемодинамики. Как правило, уменьшаются АД, объем циркулирующей крови (норма 2,4 л/м² поверхности тела у женщин и 2,8 л/м² - у мужчин, или 6,5 % и 7,5% массы тела соответственно), что определяется по падению центрального венозного давления, равного в норме 5-12 см вод. ст., увеличиваются вязкость крови и показатель гематокрита. Минутный объем сердца, индекс которого в состоянии покоя равен в норме 3-4,4 л/мин•м², падает. При необходимости определяют центральное венозное давление или давление заклинивания в легочной артерии.

Постоянно проводят мониторинг физикального состояния, контроль АД, аускультацию.

Лечение анафилаксии

Неотложную терапию следует начинать на месте возникновения шока, полный объем медицинской помощи должен быть оказан больному в отделении интенсивной терапии. Скорость оказания помощи при шоке является критическим фактором. Терапия АШ и НШ включает комплекс неотложных мероприятий, направленных на:

- ликвидацию расстройств гемодинамики и дыхания, адренокортикальной недостаточности;
- нейтрализацию медиаторов аллергической реакции;
- удаление и связывание аллергенов;
- оказание синдромной терапии по поддержанию функций различных органов.

Основные немедикаментозные и медикаментозные мероприятия должны выполняться практически параллельно. Тяжесть состояния и ведущий клинический синдром определяют набор применяемых средств и перечень выполняемых процедур. Важнейшим из них является парентеральное (внутримышечное и внутривенное) введение средств, стабилизирующих АД и нормализующих объем циркулирующей крови. Причем восстановление объема циркулирующей крови, учитывая патогенез АФ, в ряде случаев имеет решающее значение. Синдромная терапия зависит от клинической формы и варианта АФ.

Если АФ развилась дома (при амбулаторном лечении) или на улице, а также в другой обстановке, где нет противошокового набора и обученного медицинского персонала, необходимо выполнить основные мероприятия (табл. 5) первой помощи и срочно вызвать реанимационную бригаду. АФ - абсолютное показание для госпитализации и проведения лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 5

Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с анафилаксией*

(World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis 2011.)

1	Имейте письменный протокол для диагностики и лечения анафилаксии.	
2	Извлеките триггеры по возможности (жало пчелы и др.), прекратите внутривенное введение диагностического или терапевтического лекарственного средства, который вызывает анафилаксию или, если пациент начал отмечать изменения в общем самочувствии.	
3		Оцените кровообращение пациента (пульс), проходимость дыхательных путей (частоту дыхания), психическое состояние, уровень со-

		знания, АД, наличие кожных проявлений, массу тела.
4		Вызовите помощь: реанимационную бригаду (стационар) или скорую медицинскую помощь, если она доступна.
5		Введите эпинефрин (адреналин) внутримышечно, в переднебоковую поверхность бедра, 0,01 мг/кг, 1:1000 (1 мг/мл), максимум 0,5 мг (взрослые) или 0,3 мг (дети); запишите время, введенную дозу и, при необходимости, повторите через 5-15 мин. Большинству пациентов необходимо 1-2 дозы адреналина.
6		Положите пациента на спину если имеется респираторный дистресс и/или рвота; поднимите нижние конечности (пациент не должен стоять, сидеть или двигаться, поскольку это может привести к внезапной смерти в случаях тяжелой АФ). Запрокиньте и повернуть в сторону голову, выведите вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткройте рот, зафиксируйте язык, удалите имеющиеся зубные протезы, удалите слизь из верхних дыхательных путей, если в этом появилась необходимость.
7		При показаниях дайте дополнительно кислород (6-8 л/мин) через маску или орофарингеальную трубку.
8		Установите внутривенный доступ с помощью иглы или катетера с широким отверстием канюли (14-16 G)/ При необходимости быстро введите 1-2 л 0,9% NaCl (изотонического раствора) (примерно 5-10 мл/кг в первые 5-10 мин для взрослых и 10 мл/кг для детей).
9		При наличии показаний, в любое время выполняйте сердечно-легочную реанимацию с постоянной компрессией грудной клетки.
10		Кроме того, часто и регулярно контролируйте показатели крови пациента, сердечный ритм, дыхание и насыщение кислородом.

Примечание:

* - Пункты 4, 5, 6 должны быть выполнены быстро и одновременно.

Основные медикаментозные мероприятия при анафилаксии изложены в таблице 6.

Основные медикаментозные мероприятия при АФ

<i>1. Адреналин (эпинефрин, эпинен)</i>	
<i>Механизм действия</i>	Адреналин увеличивает за счет стимуляции α -рецепторов общее периферическое сосудистое сопротивление и повышает уровень АД, через β -рецепторы вызывает бронходилатацию, оказывает положительный инотропный и хронотропный эффекты за счет повышения уровня цАМФ, снижения уровня внутриклеточных медиаторов. Адреналин отменяет эффекты медиаторов аллергии, ингибирует последующее высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов.
<i>Рекомендуемые дозы ЛС и способы введения</i>	<p>Вводить 0,1% (0,18%) раствор адреналина взрослым в дозе 0,3-0,5 мл (0,01 мл /кг, максимально 0,5 мл) внутримышечно в латеральную поверхность бедра или в плечо, детям – 0,05 мл/кг массы тела (максимально 0,3 мл), новорожденным – 0,01 мл/кг. Не рекомендуется введение в одно место 1 мл и более адреналина, так как, обладая большим сосудосуживающим действием, он тормозит и собственное всасывание. Предпочтительнее вводить его дробно по 0,3-0,5 мл в разные участки тела каждые 10-15 мин. до тех пор, пока не наступит терапевтический эффект или же не последует развитие выраженных побочных явлений. Подкожное введение адреналина при АФ малоэффективно из-за нарушения микроциркуляции, что замедляет всасывание препарата.</p> <p>При наличии венозного доступа, адреналин в указанной дозе вводится внутривенно: 1 мл 0,1% раствор адреналина, разведенный в 10,0 мл физиологического раствора (0,1 мг/мл), вводят внутривенно, струйно со скоростью – 0,1-1 мкг/кг/мин (в течение 5-20 минут).</p> <p>После, при недостаточном эффекте, раствор адреналина вводят внутривенно капельно, приготовив его следующим образом: 1,0 мл 0,1% раствора адреналина разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы, физиологического раствора или декстрана (концентрация полученного раствора адреналина 4 мкг/мл). Начальная скорость введения - 1 мкг/мин, при неэффективности и в отсутствие побочных эффектов ее можно увеличить до 4-10 мкг/мин. У детей начальная скорость введения – 0,1 мкг/кг/мин, максимальная - 1,5-2 мкг/кг/мин.</p> <p>При отсутствии доступа к периферическим венам возможно введение препарата в центральные вены, в трахею через интубационную трубку, путем чрезкожной пункции трахеи.</p> <p>Если АФ вызвана введением ЛС или ужалением насекомого, место поступления аллергена обкалывают подкожно раствором, полученным при добавлении 0,3-0,5 мл раствора 0,1 % адреналина к 4-5 мл 0,9% раствора натрия хлорида.</p>
<i>Побочные эффекты, противопоказания</i>	<p>Неблагоприятные эффекты включают беспокойство, головную боль, тремор, гипертензию. Внутривенные инъекции адреналина могут сопровождаться тахикардией, нарушением ритма, ишемическими проявлениями, субарахноидальными кровоизлияниями, что наиболее выражено у пожилых людей, страдающих ИБС, атеросклерозом сосудов головного мозга, которым необходим контроль ЭКГ.</p> <p>Абсолютных противопоказаний для введения адреналина нет.</p>

	При АФ адреналин применяют и при наличии относительных противопоказаний: гипертензии, аритмии, церебро-васкулярной недостаточности, тиреотоксикозе, закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы.
<i>Взаимодействие</i>	Бета-блокаторы уменьшают терапевтический эффект адреналина. Если больной принимает β -адреноблокаторы, назначают <i>глюкагон</i> , 5-15 мкг/мин внутривенно. <i>Глюкагон</i> повышает уровень глюкозы в крови, оказывает положительное инотропное действие на сердце, увеличивает ударный объем в единицу времени через 15-30 мин после введения средней дозы 2 мг/ч. Усиливают побочные эффекты адреналина симпатомиметики, ингибиторы моноаминооксидазы, дигоксин.
2. Инфузионная терапия (физиологический раствор, 5% раствор глюкозы, низкомолекулярные декстраны)	
<i>Рекомендуемые дозы ЛС</i>	Внутривенная инфузия жидкости должна проводиться с достаточной скоростью - 5-10 мл/кг массы тела в течение 5 минут, позволяющей достичь уровня систолического давления не ниже 90 мм.рт.ст. В течение 1-го часа инфузии взрослым вводят 500-6000 мл жидкости, детям – до 30 мл/кг. Объем инфузионной терапии индивидуален, зависит от степени тяжести.
3. Вазопрессорные амины (допамин, норадреналин, мезатон)	
<i>Механизм действия</i>	Используют при рефрактерной гипотензии. <i>Дофамин (допамин)</i> стимулирует и адренергические и допаминергические рецепторы. Гемодинамический эффект зависит от дозы. Низкие дозы стимулируют преимущественно допаминергические рецепторы, что приводит к вазодилатации почечных и быжеечных сосудов. Высокие дозы вызывают сердечное возбуждение и периферийное сужение периферических и коронарных сосудов. Более, чем у 50 % пациентов оптимальной является доза <20 мкг/кг/мин. <i>Норадреналин</i> суживает прекапиллярные сосуды и перераспределяет кровь в пользу головного мозга и сердца, но может вызывать опасные колебания давления при длительных капельных инфузиях, а подкожные инъекции недопустимы.
<i>Рекомендуемые дозы ЛС и способы введения</i>	Подбор препаратов и скорость их введения осуществляют в каждой конкретной ситуации индивидуально с учетом АД, частоты сердечных сокращений, центрального венозного давления, давления заклинивания в легочной артерии, переносимости. Вводят внутривенно, капельно 0,2 % норадреналин 0,2-1 мл, растворив препарат в 400 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 4-8 мкг/мин. Допамин 2-5 или 4-10 мкг/кг/мин внутривенно капельно, можно увеличивать дозу на 1-4 мкг/кг/мин в течение 10-30 минут до оптимального ответа, но не превышать 50 мкг/кг/мин. Максимальная доза для взрослых при в/в капельном введении составляет 1.5 мг/мин. Детям вводят в дозе 4-6 мкг/кг/мин.
<i>Взаимодействие</i>	Увеличивают и пролонгируют эффекты фенитоина, альфа- и бета-адреноблокаторов, препаратов для общей анестезии, ингибиторов моноаминооксидазы.

<i>Противопоказания</i>	Повышенная чувствительность к компонентам препарата, а также к другим симпатомиметикам, тиреотоксикоз, феохромоцитома, закрытоугольная глаукома, тяжелые нарушения сердечного ритма: фибрилляция желудочков, декомпенсированные формы тахикардии, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с клиническими проявлениями;
	4. Глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон)
<i>Механизм действия</i>	ГКС являются необходимым средством патогенетической терапии шока. Оказывают многогранный противоаллергический и метаболический эффект, связываясь с внутриклеточными глюкокортикостероидными рецепторами. Предупреждают развитие поздней фазы анафилаксии (двухфазное течение шока). Не оказывают эффекта на немедленную фазу анафилаксии.
<i>Рекомендуемые дозы ЛС и способы введения</i>	Внутривенно струйно, затем капельно (20-30 кап/мин) вводят преднизолон из расчета 1-5 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести АФ (чаще всего 60-90 мг преднизолона или эквивалентные дозы других ГКС). При необходимости, разовую дозу преднизолона увеличивают до 300 мг. Детям: преднизолон 2-5 мг/кг, метилпреднизолон – 1-2 мг/кг через 6-12 или 24 часа. В течение 1-2 дней ГКС назначают внутривенно в дозе 1-2 мг/кг из расчета по преднизолону каждые 6 часов, суточная доза может достигать 2100 мг (из расчета 30 мг/кг массы тела). На протяжении последующих 2-5 суток назначают поддерживающую терапию (преднизолон перорально 10-15 мг/сут или эквивалентные дозы других ГКС), затем их дозу постепенно снижают.
<i>Побочные эффекты, противопоказания</i>	Гипергликемия, отек, гипокалиемия, остеопороз, эйфория, психоз, подавление роста, миопатия, инфекции. Все перечисленные осложнения ГКС маловероятны в связи с краткосрочным использованием. Абсолютных противопоказаний для использования ГКС при анафилаксии нет. Оценка соотношения риска и пользы от применения ГКС необходима у беременных женщин, пациентов с иммунодефицитной болезнью и получающих иммунодепрессанты.
<i>Взаимодействие</i>	Взаимодействие с дигоксином может усилить токсичность препарата, вызвать гипокалиемию. Необходим контроль уровня калия в крови при одновременном приеме диуретиков. Повышают уровень эстрогенов. Применение НПВС увеличивает риск развития язвенной болезни. Снижают концентрацию фенobarбитала, фенитоина. При одновременном использовании с вирусными вакцинами возможна генерализация инфекции.
	5. Антагонисты H₁ - рецепторов гистамина (дифенгидрамин, клоропирамин, клемастин)
<i>Механизм действия</i>	Блокируют эффекты гистамина, связываясь с H ₁ -гистаминовыми рецепторами, устраняют или предупреждают кожные проявления (крапивницы и отека Квинке), вазодилатацию, спазм гладкой мускулатуры бронхов и желудочно-кишечного тракта.
<i>Рекомендуемые дозы ЛС и способы введения</i>	Парентеральные формы антагонистов H ₁ - рецепторов гистамина 1-го поколения вызывают снижение АД, потому их применяют на фоне стабилизации показателей гемодинамики (АД не ниже 90/60 мм.рт.ст) или в период начатой инфузионной терапии. Вводят каждые 4-6 часов внутримышечно дифенгидрамин 10-50 мг или

	<p>перорально -25-50 мг, в тяжелых случаях внутривенно - не более 25мг/мин. Суточная доза не должна превышать 400 мг. Детям: 1-2 мг/кг внутримышечно или внутривенно (не более 25мг/мин) каждые 4-6 часов, перорально 2 мг/кг каждые 4-6 часов, суточная доза 300 мг.</p> <p>Через 1-2 суток назначают антагонисты H₁ - рецепторов гистамина 2-го поколения (таблетированные формы) и продолжают в течение 5-7 дней.</p> <p>Нельзя вводить дипразин (пипольфен) - он, как и другие производные фенотиазина, обладает значительным собственным аллергенным потенциалом и, кроме того, снижает и без того низкое АД у больного с анафилаксией.</p>
<i>Побочные эффекты, противопоказания</i>	<p>Оказывают седативный и снотворный эффекты, которые могут сочетаться с нарушением концентрации внимания и атаксией. Вызывают атропиноподобные эффекты: возбуждение, дрожь, сухость во рту, потерю аппетита, тошноту, рвоту, задержку мочи, тахикардию, запор.</p> <p>Не рекомендуется использовать дипразин (пипольфен), поскольку препарат обладает выраженным α-блокирующим действием – оказывает гипотензивный эффект и препятствует действию адреномиметиков.</p> <p>Противопоказаны при гиперчувствительности, одновременном использовании ингибиторов моноаминоксидазы.</p> <p>При беременности оценивают соотношение польза/риск.</p>
<i>Взаимодействие</i>	<p>Потенцируют эффекты седативных препаратов, алкоголя. С осторожностью применяют препараты при язвенной болезни, низком артериальном давлении, глаукоме, гиперплазии предстательной железы, беременности, в период лактации.</p>
<p align="center">6. Антагонисты H₂ - рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин, циметидин)</p>	
<i>Механизм действия</i>	<p>Блокируют эффекты гистамина, связываясь с H₂-рецепторами. Уменьшают вазодилатацию, гиперсекрецию.</p> <p>Используются для лечения анафилакии, плохо поддающейся действию антагонистов H₁ - рецепторов гистамина. Усиливают эффекты антагонистов H₁ - рецепторов гистамина, но не являются препаратами первой линии.</p>
<i>Рекомендуемые дозы ЛС и способы введения</i>	<p>Циметидин 300 мг перорально, внутривенно или внутримышечно каждые 6 часов. Детям: 5-10 мг/кг перорально, внутривенно или внутримышечно каждые 6 часов.</p> <p>Ранитидин 50 мг внутривенно или внутримышечно каждые 6-8 часов. Внутривенно струйно: 50 мг в 20 мл 0,9 раствора натрия хлорида (концентрация 2,5 мг/мл). Скорость введения не более 4 мл/мин (5 мин). Или ранитидин перорально 150 мг, суточная доза 600 мг. Детям старше 12 лет: 0,75-1,5 мг/кг внутривенно или внутримышечно каждые 6-8 часов, суточная доза 400 мг; перорально 1,25-2,5 мг/кг каждые 12 часов, суточная доза 300 мг. Курс лечения 2-5 дней.</p>
<i>Побочные эффекты, противопоказания</i>	<p>Головная боль, сердечные аритмии и гипотония от быстрого внутривенного введения препаратов. Противопоказаны при гиперчувствительности.</p> <p>При беременности польза должна превышать риск.</p>

<i>Взаимодействие</i>	Множественные эффекты взаимодействия препаратов связаны с ингибированием печеночных микросомальных ферментов. Могут снижать эффекты кетоконазола, интраконазола, уровень сульфата железа в сыворотке, диазепама, миорелаксантов, оксапрозина. Увеличивают концентрацию в крови варфарина, бензодиазепаина, ксикаина, терфенадина, фенитоина и теофиллина.
7. Бронходилататоры (ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, препараты теофиллина)	
<i>Механизм действия</i>	β_2 -агонисты короткого действия стимулируют β_2 -рецепторы, вызывая расслабление гладкой мускулатуры бронхов, в меньшей степени - сердца. Снижают секрецию слизи, повышают активность мукоцилиарного клиренса. <i>Препараты теофиллина</i> , блокируя фермент фосфодиэстеразу, повышают синтез и накопление циклического аденозинмонофосфата, что приводит к расслаблению бронхиальной мускулатуры, повышению активности мерцательного эпителия, сократительной активности диафрагмы, повышению выброса адреналина. Обладают слабым иммуномодулирующим эффектом - повышают активность Т-цитотоксических лимфоцитов (Т-киллеров/супрессоров).
<i>Рекомендуемые дозы ЛС и способы введения</i>	Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (<i>альбутерол, вентолин, сальбутамол</i>) показаны при бронхоспазме, рефрактерном к адреналину. Дозы β_2 -агонистов короткого действия идентичны используемым при бронхиальной астме. Сальбутамол 2,5-5 мг через небулайзер (растворив в 2-5 мл физиологического раствора или воды для инъекций) или 2 ингаляции с помощью дозированного ингалятора каждые 15 минут в течение 1-го часа, затем каждые 4-6 часов. Детям младше 5 лет: 1,25-2,5 мг растворить в 1-2,5 мл, ингалировать через небулайзер каждые 15 минут в течение 1-го часа, затем каждые 4-6 часов, старше 5 лет - дозы соответствуют таковым у взрослых. При отсутствии эффекта назначают <i>препараты теофиллина</i> : 2,4% раствор <i>аминофиллина</i> в дозе 4-6 мг/кг внутривенно в течение 15-20 минут (2,4% раствор аминофиллина предварительно разводят в 2 раза физиологическим раствором). В последующем, аминофиллин вводят со скоростью 0,2-1,2 мг/кг/час или 4-5 мг/кг (в зависимости от тяжести бронхоспазма) внутривенно в течение 30 минут каждые 6 часов, контролируя концентрацию теофиллина в сыворотке (оптимальная концентрация 10-15 мг/л).
<i>Побочные эффекты, противопоказания</i>	β_2 -агонисты короткого действия вызывают тремор, тахикардию, повышение уровня калия и глюкозы в крови, наиболее выраженные у пациентов с ИБС, аритмией, артериальной гипертензией, тиреотоксикозом, сахарным диабетом. Однако при опасной для жизни анафилаксии абсолютных противопоказаний для назначения β_2 -агонистов короткого действия нет. Побочные эффекты ингаляционных форм β_2 -агонистов значительно менее выражены, чем при использовании парентеральных форм. <i>Препараты теофиллина</i> вызывают диспепсические расстройства, тремор, тахикардию, бессонницу, снижение АД, повышение уровня калия и кальция в крови, повышение диуреза.
<i>Взаимодействие</i>	Симпатомиметики, ингибиторы моноаминоксидазы, мочегонные препараты усиливают побочные эффекты β_2 -агонистов короткого действия. Ингаляции ипратропиума бромида усиливают бронходилатационный эффект

	бронхоликов. β -блокаторы уменьшают терапевтический эффект β_2 -агонистов короткого действия.
8. Искусственная вентиляция легких	
<i>Показания</i>	Отек гортани и трахеи, стойкий бронхоспазм, отек легких, некупируемая гипотония, нарушение сознания, развитие коагулопатического кровотечения.
9. Трахеостомия (коникотомия)	
<i>Показания</i>	Резко выраженный отек верхних дыхательных путей и невозможность интубации трахеи.
10. Дополнительная симптоматическая терапия	
<i>Ингаляции увлажненного кислорода</i>	Осуществляют всем пациентам со скоростью 6-8 л/мин с помощью носового катетера или маски.
<i>Судорожный синдром</i>	Седуксен 0,5 % раствор 2-4 мл внутримышечно или 2-4 мл реланиума, при их неэффективности - тиопентал натрия, гексенал или оксибутират-натрия; миорелаксанты и ИВЛ (в условиях реанимационного отделения).
<i>Острая левожелудочковая недостаточность</i>	Строфантин 0,05 % раствор 0,3-0,5 мл на физиологическом растворе внутривенно медленно. Фуросемид 20-40 мг в зависимости от АД и других клинических проявлений (или 20% раствор маннитола 1-1,5 г/кг, не более 180 г/сутки).
<i>АФ на введение пенициллина</i>	Внутримышечно вводят 1 млн ЕД пенициллиназы в 2 мл физиологического раствора.
<i>Мочегонные ЛС</i>	Применяют и при угрозе отека мозга или легких. Допустимо использование фуросемида (лазикс) 20-80 мг/сут. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1500 мг. Из-за наличия общих антигенных детерминант, у пациентов с аллергической реакцией на новокаин использование фуросемида противопоказано. Предпочтение следует отдавать маннитулу, который вводится в виде 10-20% раствора в дозе 1,5 мл/кг массы тела.

В 2014 г. ЕААСІ (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) представила алгоритм лечения анафилаксии, включающий поэтапное оказание неотложной помощи пациентам с анафилаксией (табл. 7).

Таблица 7

Алгоритм лечения анафилаксии, разработанный ЕААСІ (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии), 2014 г.

ОЦЕНИТЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ, ДЫХАНИЕ И КРОВООБРАЩЕНИЕ				ПЕРВАЯ ЛИНИЯ
При наличии респираторных или кардиоваскулярных симптомов или других признаков, указывающих на анафилаксию Алгоритм сердечно-легочной реанимации ABCD: Airway – проходимость дыхательных путей Breathing – оценка адекватности дыхания и проведение ИВЛ Compressions – оценка гемодинамики и компрессии грудной клетки Drugs – введение лекарственных средств в время СЛР		Рассмотрите введение низкой дозы эпинефрина (адреналина), если: -в анамнезе серьезная реакция; -имеется сопутствующая бронхиальная астма; -имело место воздействие известного/вероятного аллергена		
Удалите аллерген, если возможно. Позовите на помощь				ВТОРАЯ ЛИНИЯ
Гипотензия или коллапс: -обеспечить высокий поток кислорода; -уложить пациента, нижние конечности приподнять; -нормализовать водно-солевой баланс 20 мл/кг в/в или внутривенно; -вызвать реаниматолога	Стридор: -обеспечить высокий поток кислорода; -посадить пациента; -ингаляция эпинефрина через небулайзер; -ингаляция будесонида; через небулайзер	Хрипы: -обеспечить высокий поток кислорода; -посадить пациента; -ингаляция β ₂ -агонистов через небулайзер;	Если у пациента только ангиоотек или крапивница: -пероральные антигистаминные, если известно о наличии астмы, дать ингаляционные β ₂ -агонисты; -наблюдать 4 ч., т.к. в течение этого времени могут появиться ранние признаки анафилаксии	
Если эффект не наступил в течение 5-10 мин: -повторить введение адреналина в/м; -повторить болюсное введение жидкости; -подготовить инфузию эпинефрина;	Если наступает респираторный дистресс-синдром или нет эффекта через 5-10 мин: -эпинефрин в/м; - в/в доступ; -вызвать реаниматолога;	Если наступает респираторный дистресс-синдром или нет эффекта через 5-10 мин: - эпинефрин в/м; - в/в доступ;		

	Если нет эффекта через 5-10 мин: -повторить ингаляцию эпинефрина через небулайзер; -рассмотреть дальнейшее введение в/м эпинефрина;	Если нет эффекта через 5-10 мин: -повторить ингаляцию β_2 -агонистов через небулайзер; -рассмотреть дальнейшее введение в/м эпинефрина; -вызвать реаниматолога	При непрекращающейся рвоте и/или болях в животе: -рассмотрите введение эпинефрина в/м	
ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ				
- назначьте в/м или п/о антигистаминные средства для контроля кожных проявлений; - назначьте в/м или п/о глюкокортикоидные лекарственные средства для предотвращения второй волны анафилаксии.				

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких, СЛР – сердечно-легочная реанимация, в/м, в/в, п/о – внутримышечный/внутривенный/пероральный способ введения ЛС.

В Республике Беларусь медицинская помощь пациентам с анафилаксией оказывается согласно:

- «Протоколам диагностики, анестезии, реанимации и интенсивной терапии критических состояний в стационарных условиях» (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2004г. №200, https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_anesteziologii/doc/200_1.pdf);

- Клиническому протоколу «Оказание скорой (неотложной) медицинской помощи взрослому населению» (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.09.10г. №1030 <http://uzgoikb.by/up/MZRB-Prikaz-2010-09-30-1030.pdf>);

- Клиническому протоколу «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией» (Постановление Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017г. №50 http://minzdrav.gov.by/dadvfiles/001077_344901_50anaf_toks.pdf) (Приложение 1), согласно которому, **мероприятия первого порядка** при оказании медицинской помощи при анафилаксии включают следующее:

- оценка проходимости дыхательных путей, наличия и адекватности дыхания, гемодинамики, уровня сознания, состояния кожных покровов;
- немедленное введение раствора эпинефрина;
- прекращение поступления предполагаемого аллергена в организм;
- вызов помощи.

Препаратом I линии является **адреналин (эпинефрин)**, инъекцию которого в дозе 0,3-0,5 мл (0,01 мл/кг, максимально 0,5 мл) взрослым и в дозе 0,05 мл/кг (максимально 0,3 мл) детям и 0,01 мл/кг – новорожденным,

вводят в/м в переднебоковую поверхность бедра. Ни при каких обстоятельствах не следует откладывать введение именно адреналина и не начинать лечение другими системными средствами - антигистаминными и глюкокортикостероидами, поскольку они не эффективны при обструкции верхних дыхательных путей (отек гортани), артериальной гипотензии и в целом при АФ.

Хотя диагноз АФ, как правило, подразумевает участие двух систем организма (например, кожа + дыхательные пути; кожа + сердечно-сосудистая система), иногда она может протекать только как острая сердечная или дыхательная недостаточность; как артериальная гипотензия или как поражение кожи. Адреналин показан и в случаях подозрения на АФ, даже если речь идет только об одной системе.

Некоторым пациентам с персистирующими симптомами АФ может потребоваться повторное введение адреналина - решение зависит от ответа на терапию, тщательного контроля над жизненно важными признаками и клинического состояния пациента.

Даже в тех случаях, когда адреналин был использован в первые минуты после развития АФ, пациент может погибнуть. Возможные причины летального исхода: плохая абсорбция адреналина или упущенная необходимость введения повторных доз.

Из-за риска развития потенциально смертельной аритмии и других кардиальных осложнений, адреналин следует вводить в/в только в особых случаях: пациентам, которые не реагируют на внутривенную инфузионную терапию и несколько инъекций адреналина в/м или п/к; при тяжелой артериальной гипотензии; легочно-сердечной недостаточности. Сюда же относят пациентов, которым требуется длительное время для транспортировки до стационара или прибытия бригады скорой помощи.

Несомненно, большую роль при в/в введении адреналина будет играть доступность мониторинга гемодинамики, что включает ежеминутное измерение пульса, АД, запись ЭКГ.

По возможности необходимо приложить все усилия для элиминации аллергена, вызвать бригаду скорой помощи или врача-реаниматолога (в условиях стационара).

При использовании адреналина необходимо учитывать проявление *побочного действия адреналина*:

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, брадикардия или тахикардия, ощущение сердцебиения, одышка; при высоких дозах - желудочковые аритмии; редко - аритмия, боль в грудной клетке, изменения ЭКГ (включая снижение амплитуды зубца Т), снижение или повышение АД (даже при п/к введении в обычных дозах вследствие повышения АД возможно субарахноидальное кровоизлияние и гемиплегия).

- Со стороны нервной системы: головная боль, тремор, головокружение, нервозность, мышечные подергивания; у пациентов с болезнью Паркинсона возможно повышение ригидности и тремора.
- Психические расстройства: тревожное состояние, психоневротические расстройства, психомоторное возбуждение, дезориентация, нарушение памяти, агрессивное или паническое поведение, шизофреноподобные расстройства, паранойя, нарушение сна.
- Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия.
- Со стороны мочевыделительной системы: редко - затрудненное и болезненное мочеиспускание (при гиперплазии предстательной железы).
- Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожная сыпь, мультиформная эритема.
- Обмен веществ, метаболизм: гипокалиемия, гипергликемия.
- Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, бронхоспазм.
- Местные реакции: боль или жжение в месте в/м инъекции.
- Прочее: усталость, повышенное потоотделение, нарушение терморегуляции (похолодание или жар), похолодание конечностей, при повторных инъекциях адреналина может отмечаться некроз вследствие сосудосуживающего действия адреналина (включая некроз печени и почек).

Противопоказания к применению:

- повышенная чувствительность к эпинефрину или любому из вспомогательных компонентов лекарственного средства;
- артериальная или легочная гипертензия;
- выраженный атеросклероз;
- стенокардия, инфаркт миокарда, коронарная недостаточность;
- аневризмы;
- тахикардия, фибрилляция желудочков или предсердий;
- метаболический ацидоз;
- гиповолемия;
- шок неаллергического генеза;
- окклюзивные заболевания сосудов;
- судорожный синдром;
- тиреотоксикоз;
- феохромоцитомы;
- сахарный диабет;
- закрытоугольная глаукома;

- беременность, второй период родов (применение возможно только в случаях, если ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка);
- наркоз ингаляционными средствами для общей анестезии (фторотаном, циклопропаном, хлороформом);
- при местной анестезии на участках пальцев рук и ног, носа и гениталий.

С осторожностью применяют при гипокалиемии, гиперкальциемии, пациентам с желудочковой аритмией, ИБС, фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией, легочной гипертензией, при инфаркте миокарда (в случае возникновения необходимости применения лекарственного средства при инфаркте миокарда следует помнить, что адреналин может усиливать ишемию за счет повышения потребности миокарда в кислороде), пациентам с метаболическим ацидозом, гиперкапнией, гипоксией, гиповолемией, тиреотоксикозом, у пациентов с окклюзионными заболеваниями сосудов (артериальная эмболия, атеросклероз, болезнь Бюргера, холодовая травма, диабетический эндартериит, болезнь Рейно; поскольку существует риск возникновения некроза и гангрены, необходимо контролировать состояние периферического кровообращения), с церебральным атеросклерозом, болезнью Паркинсона, судорожным синдромом, гипертрофией предстательной железы.

Серьезные побочные эффекты, такие как желудочковые аритмии, гипертонический кризис и отек легких может возникнуть после передозировки адреналина любым путем введения. Как правило, они развиваются после внутривенного введения адреналина, при, чрезмерно быстрой внутривенной инфузии, введении болюса и ошибок дозирования (внутривенное вливание раствора 1: 1000 (1 мг / мл), подходящего для внутримышечной инъекции, вместо разведенных растворов, используемых для внутривенного введения (1: 10000 [0,1 мг / мл] или 1: 100 000 [0,01 мг / мл]). Неправильно выбранная дозировка и способ введения адреналина при первичном лечении анафилаксии может привести к смертности от передозировки адреналина (World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. Position paper, 2011).

Применение при беременности и кормлении грудью

Контролируемые исследования по применению адреналина беременным не проводились.

Не применяют во время родов для коррекции гипотензии, поскольку лекарственное средство может задерживать второй период родов за счет расслабления мышц матки. При введении в больших дозах для ослабления сокращения матки ЛС может вызвать длительную атонию матки с кровотечением. При необходимости применения лекарственного средства следует прекратить кормление грудью.

Особые указания:

Внутрисердечно эпинефрин вводится при асистолии, если другие способы ее устранения недоступны, при этом существует повышенный риск развития тампонады сердца и пневмоторакса. При необходимости проведения инфузии следует использовать прибор с измерительным приспособлением с целью регулирования скорости инфузии. Инфузию следует проводить в крупную, лучше в центральную вену.

При проведении инфузии рекомендуется проведение мониторинга концентрации K^+ в сыворотке крови, АД, диуреза, ЭКГ, центрального венозного давления, давления в легочной артерии.

Применение лекарственного средства пациентам с сахарным диабетом увеличивает гликемию, в связи с чем требуются более высокие дозы инсулина или производных сульфонилмочевины. Адреналин нежелательно применять длительно, поскольку сужение периферических сосудов может приводить к развитию некроза или гангрены.

При прекращении лечения дозу адреналина следует уменьшать постепенно, так как внезапная отмена терапии может приводить к тяжелой гипотензии.

В период лечения лекарственным средством не рекомендуется управление автотранспортом и занятие другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Адреналин не следует вводить внутриартериально, поскольку выраженное сужение периферических сосудов может привести к развитию гангрены.

Передозировка.

Симптомы: чрезмерное повышение АД, тахикардия, сменяющаяся брадикардией, нарушение сердечного ритма (в том числе фибрилляция предсердий и желудочков), похолодание и бледность кожных покровов, рвота, страх, беспокойство, тремор, головная боль, метаболический ацидоз, инфаркт миокарда, черепно-мозговое кровоизлияние (особенно у пациентов пожилого возраста), отек легких, почечная недостаточность, летальный исход. При введении в больших дозах (минимальная летальная доза при п/к введении - 10 мл 0.18% раствора) развивается мидриаз, значительное повышение АД, тахикардия с возможным переходом в фибрилляцию желудочков.

Лечение: прекращение введения лекарственного средства. Передозировку адреналина можно устранить применением α - и β -адреноблокаторов, быстродействующими нитратами. При тяжелых осложнениях необходима комплексная терапия. При аритмии назначают парентеральное введение β -адреноблокаторов.

Лекарственное взаимодействие:

Антагонистами эпинефрина являются блокаторы α - и β -адренорецепторов: α -адреноблокаторы, такие как фентоламин, препят-

ствуют сосудосуживающему и гипертоническому эффектам эпинефрина, что может быть полезным при передозировке эпинефрина. β -адреноблокаторы, особенно неселективные, препятствуют сердечным и бронхолитическим эффектам эпинефрина. Пациенты с тяжелой анафилаксией, принимающие неселективные β -адреноблокаторы, могут не реагировать на введение эпинефрина. При одновременном применении эпинефрина с другими лекарственными средствами возможно:

- с наркотическими анальгетиками и снотворными лекарственными средствами - ослабление их эффектов;
- с сердечными гликозидами, хинидином, трициклическими антидепрессантами, допамином, средствами для ингаляционного наркоза (хлороформ, энфлуран, галотан, изофлуран, метоксифлуран), кокаином - повышение риска развития аритмий;
- с другими симпатомимическими средствами — усиление выраженности побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы;
- с антигипертензивными средствами (в т.ч. с диуретиками) - снижение их эффективности;
- с ингибиторами моноаминоксидазы (включая фуразолидон, прокарбазин, селегилин) - внезапное и выраженное повышение АД, гиперпиретический криз, головная боль, аритмии сердца, рвота;
- с нитратами - ослабление их терапевтического действия;
- с феноксibenзамином - усиление гипотензивного эффекта и тахикардия;
- с фенитоином - внезапное снижение АД и брадикардия, зависящие от дозы и скорости введения адреналина;
- с препаратами гормонов щитовидной железы - взаимное усиление действия;
- с астемизолом, цизапридом, терфенадином - удлинение Q-T-интервала на ЭКГ;
- с диатризоатами, йоталамовой или йоксагловой кислотами - усиление неврологических эффектов;
- с алкалоидами спорыньи - усиление вазоконстрикторного эффекта вплоть до выраженной ишемии и развития гангрены;
- с гипогликемическими лекарственными средствами (включая инсулин) - снижение гипогликемического эффекта;
- с препаратами, вызывающими потерю калия, в том числе с кортикостероидами, петлевыми диуретиками, аминофиллином и теофиллином - потенцирование гипокалиемического эффекта.

Терапия второй линии (выполняют после мероприятий первого порядка).

При остановке дыхания и/или кровообращения проводят сердечно-легочную реанимацию (СЛР) и вызывают реанимационную бригаду. СЛР начинается с проведения закрытого массажа сердца. Компрессия грудной

клетки (непрямой массаж сердца) с частотой 100-120 в минуту на глубину 5-6 см, детям - 100 в минуту на глубину до 5 см. Соотношение вдохов к компрессии - 2:30.

При гипотензии или коллапсе обеспечивают:

- положение пациента на спине с приподнятыми нижними конечностями;
- подачу увлажненного кислорода через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6-8 л/мин;
- введение раствора хлорида натрия 0,9% внутривенно или внутрикостно (до 20 мл/кг);
- вызов реанимационной бригады.

При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:

- повторное введение эпинефрина 0,3-0,5 мл в/м или внутривенно в разведении раствора натрия хлорида 0,9%;
- наладить внутривенное введение растворов;

При стридоре (нарушение вдоха) обеспечивают:

- сидячее положение пациента;
- подачу увлажненного кислорода через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6-8 л/мин;
- будесонид ингаляционно (1-2 вдоха).

При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:

- повторное введение эпинефрина 0,3-0,5 мл в/м или внутривенно в разведении раствора натрия хлорида 0,9%;
- венозный доступ;
- вызов реанимационной бригады.

При бронхоспазме (свистящее дыхание, затрудненный вдох) обеспечивают:

- сидячее положение пациента;
- подачу увлажненного кислорода через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6-8 л/мин;
- ингаляции β_2 -агонистов - сальбутамол 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/3 мл.

При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:

- повторное введение эпинефрина 0,3-0,5 мл в/м или внутривенно в разведении раствора натрия хлорида 0,9%;
- венозный доступ;

При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:

- повторные ингаляции β_2 -агонистов - сальбутамол 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/3 мл;
- повторное введение эпинефрина 0,3-0,5 мл в/м или внутривенно в разведении раствора натрия хлорида 0,9%;
- вызов реанимационной бригады.

Мероприятия третьего порядка при оказании медицинской помощи при анафилаксии включают:

- введение кортикостероидов (для предотвращения поздних симптомов анафилаксии) – преднизолон 90-120 мг (детям 2-5 мг/кг);
- введение антигистаминных ЛС для терапии кожных симптомов (крапивница, ангиоотек) в/м клемастин 2 мг или хлоропирамин 20 мг или дифенгидрамин 25-50 мг в/м или в/в или внутрь;
- доставку пациента в отделение анестезиологии и реанимации ближайшей организации здравоохранения.

Длительность наблюдения и мониторинг

Купирование острой реакции не означает еще благополучного завершения патологического процесса. Длительность наблюдения при неосложненном течении анафилаксии - не менее 24 часов. Считать исход благополучным можно только спустя 5-7 суток после острой реакции. Оптимальную продолжительность мониторинга устанавливают индивидуально, исходя из степени тяжести АФ. Особенно это касается категории больных, которым потребовалось повторное введение адреналина в/м; которые первоначально имели тяжелые симптомы (например, артериальную гипотензию, тяжелый бронхоспазм) или перенесли повторный эпизод АФ. Также следует оставить в стационаре для наблюдения больных с пищевой аллергией на арахис; аллергиков, использующих в лечении бета-блокаторы. После перенесенного эпизода анафилаксии обязательно направление больного на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу.

Особенности анафилаксии у беременных

Частота анафилаксии во время беременности и родов широко варьирует от 1:100 000 в США, 1:20 000 в Австралии до 1:6000 в Норвегии. В структуре материнской смертности анафилаксия занимает от 3,4 до 6,2%. В России частота анафилаксии у беременных составляет 3-10 на 100000 родов, показатель смертности - от 1 до 10%. В 91% случаев причиной анафилактических реакций являются лекарственные средства.

Столь широкий разброс данных обусловлен в связи с особенностями физиологических изменений при беременности и родах, а также трудностями в дифференциальной диагностике, которые возникают при эмболии околоплодными водами.

Отмечается преобладание анафилаксии у женщин вне зависимости от агента, послужившего причиной. Например, частота анафилаксии на латекс в группах акушерских и гинекологических больных составляет 50%

всех реакций на латекс. Реакция на латекс развивается в пределах 30-60 мин. Введение окситоцина может оказаться катализатором, поскольку маточные сокращения способствуют проникновению частиц латекса из матки в кровотоки. Другой механизм - перекрестная реакция между синтетическим окситоцином и латексом, в которой сенсibilизация к латексу, вслед за назначением окситоцина, способствует быстрому распознаванию антигена, который вызывает АФ.

Более 50% описания случаев анафилаксий, возникающих при оперативном родоразрешении, приходится на мышечные релаксанты. И хотя, в подавляющем числе этих случаев был вовлечен сукцинилхолин, значимое количество приходится и на рокурониум, и на сугаммадекс с развитием тяжелой анафилаксии реакции и смерти беременных во время операции кесарева сечения.

Из антибактериальных препаратов, наиболее часто вызывают анафилаксию β -лактамы антибиотики, которые чаще всего вводят на этапе интраоперационной антибиотикопрофилактики при оперативном родоразрешении. Наиболее безопасен ванкомицин, который применяется в послеродовом периоде для лечения септических осложнений.

Частота анафилаксии при введении коллоидных растворов не отличается от общей популяции, но у рожениц и родильниц наибольшую частоту анафилаксии вызывают растворы желатина. В связи с этим, у рожениц и родильниц их рекомендуют вводить только по жизненным показаниям.

В периоперационном периоде анафилактические реакции можно наблюдать также при применении опиатов (1,9%) и местных анестетиков (0,7%).

Влияние беременности на течение анафилаксии.

Во время беременности резко возрастают концентрации эстрогена и прогестерона, которые считаются иммуномодулирующими гормонами. Прогестерон способствует активизации Th_2 за счет ингибирования Th_1 , продукции цитокинов, индукции Th_2 и интерлейкина-10. Эти изменения предотвращают отторжение плода. Плацента защищает плод от анафилактических реакций матери, так как не пропускает антитела к Ig E высокой молекулярной массы. Кроме того, высокая активность диаминооксидазы децидуальной оболочки плаценты катализирует оксидное дезаминирование гистамина и других аминов, высвобождающихся в процессе анафилаксии.

Влияние анафилаксии на исходы беременности и родов для матери и плода.

Асфиксия плода в случае анафилактического шока проявляется гемодинамической катастрофой у матери и хориоамбликальной вазоконстрикцией вследствие высвобождения медиаторов анафилаксии.

При возникновении АФ у матери в родах, у новорожденных регистрируются различная степень неврологического дефицита, ригидность конечностей, судорожные эквиваленты, поражение головного мозга, гипоксическая энцефалопатия.

Интранатальная и ранняя неонатальная смертности достигают 46%. Профилактикой интранатальной гибели плода является быстрое начало лечения анафилаксии и немедленное родоразрешение.

Дифференциальный диагноз.

- другие виды шока (кардиогенный, септический и пр.);
- другие острые состояния, сопровождающиеся артериальной гипотонией, нарушением дыхания и сознания: острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, синкопальные состояния, ТЭЛА, эпилепсия, солнечный и тепловой удары, гипогликемия, гиповолемия, передозировка ЛС, аспирация и др.;

- вазовагальные реакции;

- психогенные реакции (истерия, панические атаки).

Другие состояния, которые у рожениц и родильниц могут имитировать анафилаксию:

- ларингиальный отек, обусловленный преэклампсией;

- ларингопатия, которая нарастает во время родов, в особенности к концу потужного периода;

- наследственный или ангионевротический отек беременных.

В тоже время, следует отметить, что изолированный отек голосовых связок при анафилаксии рожениц и родильниц встречается крайне редко.

Эмболия околоплодными водами сложна для дифференциальной диагностики с анафилаксией, тем более что проявлением последней может быть также коагулопатическое кровотечение, обусловленное гипефибринолизом. Тем не менее, при эмболии околоплодными водами, как правило, отсутствуют кожные проявления и бронхоконстрикция. При тяжелой анафилаксии развивается гиперфибринолиз. Последний обусловлен дегрануляцией тучных клеток с высвобождением триптазы, которая активирует, как тканевой, так и мочевого типы плазминогена (tPA и scu-PA).

Крайне важно! У беременных и рожениц в случае развития тяжелой анафилаксии, которая подразумевает экстренное родоразрешение, как элемент реанимационных мероприятий, необходимо выполнить тромбоэластографию (ТЭГ). Это самый ранний тест гемостаза, в котором оценивают формирование сгустка в цельной крови, используя вынужденную колебательную реометрию. Кроме этого необходимо как можно раньше вводить антифибринолитические препараты, чтобы избежать массивной кровопотери интраоперационно и в послеродовом периоде.

Следует помнить о том, что синтетические аналоги окситоцина способны вызывать артериальную гипотонию и рефлекторную тахикардию, но при этом отсутствуют какие-либо другие симптомы, которые бы могли

затруднить дифференциальную диагностику. В тоже время возможно развитие АФ на введение окситоцина и метилэргометрина.

Высокий или тотальный спинальный блок также можно принять за реакцию анафилаксии, но при этом на фоне артериальной гипотонии нет ни кожных проявлений, ни бронхоконстрикции. Наркотические анальгетики, введенные в эпидуральное пространство при обезболивании родов или при анестезии операции кесарево сечение, могут вызвать кожный зуд, тошноту, рвоту, общую слабость, респираторную депрессию.

Следует помнить, что кожные высыпания и зуд являются первыми симптомами анафилаксии более чем в трети случаев у беременных и рожениц.

Токсичность местных анестетиков, чувствительность к которым у рожениц резко возрастает, также может имитировать анафилактический шок.

Дифференциальный диагноз при анафилаксии беременных, рожениц необходим с другими критическими состояниями, однако принципиальные правила оказания сердечно-легочной реанимации и последовательность мероприятий остаются неизменными во всех случаях.

Адреналин является золотым стандартом в лечении анафилаксии. Тем не менее, болюсное введение адреналина 10-20 мкг, снижает маточный кровоток на 30-40%. Целесообразно до извлечения плода ограничиться дозой 30-40 мкг или воспользоваться эфедринем. Поскольку эта ситуация требует экстренного родоразрешения, то сразу же после извлечения плода лечение проводится по тем же принципам, что и в общей практике.

Наиболее распространенные ошибки:

- недооценка роли гемокоагуляционных расстройств при развитии АФ во время беременности и реальной возможности преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты;
- отсутствие адекватного контроля за состоянием женщины и плода после реакций на введение ЛС.

Профилактика анафилаксии

Меры профилактики лекарственного анафилактического шока можно условно разделить на три группы. 1. Общественные. 2. Общемедицинские. 3. Индивидуальные.

Общественные мероприятия предусматривают:

1. Улучшение технологии изготовления лекарственных средств и препаратов для иммунизации (вакцин, сывороток, гамма-глобулинов и др.).

2. Борьбу с загрязнением окружающей среды продуктами производства предприятий химической и фармацевтической промышленности.

3. Строгую регламентацию или запрет использования добавок лекарственных средств в качестве консервантов в пищевые продукты (пенициллин, ацетилсалициловая кислота), вакцины (канамицин, гентамицин) и препараты крови (левомецетин).

4. Отпуск антибактериальных ЛС из аптек только по рецептам врачей.

5. Информирование населения и медицинской общественности о побочных реакциях, в том числе и аллергических, на лекарственные средства (Приложение 2).

Общемедицинская профилактика шока складывается из следующих мероприятий.

1. Обоснованное назначение пациентам лекарственных средств.

2. Борьба с полипрагмазией, т. е. одновременным назначением больному большого количества медикаментов. В этом случае может наблюдаться потенцирование их эффекта и превращение терапевтических доз в токсические.

3. Указание непереносимых ЛС на титульном листе истории болезни или амбулаторной карты красными чернилами.

4. Использование для инъекций только одноразовых шприцев и игл.

5. Наблюдение за пациентами после инъекции не менее 30 минут.

6. Обеспечение каждого кабинета, в котором выполняется парентеральное введение ЛС укладками для оказания экстренной медицинской помощи при анафилаксии, которая, согласно клиническому протоколу «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», включает:

- система инфузионно-трансфузионная – 1 шт;
- шприц 1 мл, 5 мл, 20 мл – по 2 шт;
- раствор хлорида натрия 0,9% - 250 мл – 4 шт;
- периферический венозный катетер размером 18g или 20g – 2 шт;
- воздуховод (ларингеальная маска);
- мешок Амбу;
- эпинефрин 0,18% (0,1%) 1 мл – 5 ампул;
- сальбутамол (аэрозоль для ингаляций) 100 мкг/доза - 400 доз - 1 флакон (или при наличии небулайзера – сальбутамол сироп 0,4 мг/мл 125 мл);
- будесонид (аэрозоль для ингаляций 100 мкг/доза – 200 доз) – 1 флакон;
- преднизолон 30 (25) мг/мл – 1 мл – 3 ампулы;
- клемастин 1 мг/мл – 2 мл – 3 ампулы или хлоропирамин 20 мг/мл – 1 мл - 3 ампулы или дифенгидрамин 10 мг/мл – 1 мл – 3 ампулы;
- жгут медицинский;
- тонометр медицинский;

Индивидуальная *профилактика лекарственной аллергии* предусматривает:

1. Тщательный сбор аллергологического анамнеза. Во время беседы с пациентом важно обращать внимание на следующие обстоятельства:

а) страдает ли пациент и его родственники аллергическими заболеваниями;

б) получал ли пациент назначаемое лекарственное средство ранее;

в) какими лекарствами пациент лечился долго и много;

г) отмечались ли после приема лекарств аллергические реакции. Обязательно уточняются побочные реакции при назначении антибиотиков, сульфаниламидов, анальгетиков, местных анестетиков, препаратов йода, кровезаменителей;

д) есть ли у пациента грибковые заболевания кожи и ее придатков, повышающие риск возникновения аллергических реакций при первом в жизни введении препаратов пенициллинового ряда;

е) имеется ли профессиональный контакт с лекарствами. Как правило, он возникает у работников фармацевтических предприятий, складов, аптек, лечебных учреждений;

ж) отмечают ли у пациента признаки эпидермальной сенсибилизации. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к животным, могут развиваться тяжелые аллергические реакции на инъекции препаратов, содержащих гетерологичные белки (сыворотки: противостолбнячная, противодифтерийная, противостафилококковая, антилимфоцитарная и др., антирабический гамма-глобулин и т. д.);

з) вводились ли ранее пациенту вакцины и сыворотки и какова была их переносимость. При выявлении лекарственной непереносимости нельзя вводить пациенту не только «виновный» препарат, но и ЛС, имеющие с ним общие антигенные детерминанты (табл. 1, табл. 8).

Таблица 8

Перекрестные свойства некоторых лекарственных средств

Пенициллины	Все природные, полусинтетические, дюрантные пенициллины, цефалоспорины (в 50% перекрестные реакции вызывают препараты I поколения, в 1-16% - II и III поколений)*; пиво, дрожжи, сычужные сыры, мясо птиц и животных, вскармливаемых комбикормом с примесями этих антибиотиков
Левомецетин	Все лекарственные средства группы левомецетина, синтомицин
Сульфаниламиды	Гипотиазид, фуросемид, триампур, ингибиторы карбоангидразы (азетазоламид), букарбан, орабет, бутамид, новокаин, дикаин, тримекаин, прокаин, анестезин, парааминобензол, новокаинамид, белластезин, ко-тримоксазол, стрептоцид, альмагель-А, солутан, ПАСК, комплексные препараты «Меновазин» и др.
Стрептомицин	ЛС группы стрептомицина, аминогликозиды
Тетрациклин	Рондомицин, метациклин, морфоциклин, олететрин, мясо птиц и животных, вскармливаемых комбикормом

Аспирин	Другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)**- аналгин, реопирин, бутадйон, бруфен, вольтарен, напроксен, индометацин и ЛС, содержащие один из перечисленных компонентов (теофедрин, цитрамон, аскофен, баралгин, пенталгин, спазмовералгин, пиркофен, кардиомагнит и др.); гидрокортизон, пищевая краска желтого цвета – тартразин
Этилендиамин	Пипольфен, аминифиллин, трипелленамин, шоколад, какао, кола, консерванты в кремах, мазах
Инсулин	Говядина, свинина, протамин, цинк
Пипольфен (дипразин)	ЛС фенотиазинового ряда (аминазин, френолон, терален), метиленовый синий, антидепрессанты (фторацизин), коронарорасширяющие (хлорацизин, нохлазин), антиаритмические (этмозин) ЛС
Теофиллин	Хлоропирамин
Фенобарбитал	Вся группа барбитуратов, валокордин, пенталгин, спазмалгон
Йод	Все йодсодержащие ЛС (калия йодид, раствор Люголя, кардиотраст, билиграфин, урографин и др.), энтеросептол, диагностические йодсодержащие рентгенконтрастные ЛС
Пиперазин	Стугерон, циннаризин
Фурациллин	Фурадонин, фуразолидон, фурагин, их антисептические растворы
Дермазолон	Энтеросептол, нитроксалин, мексаза, интестопан, преднизолон
Витамин В1	Кокарбоксилаза и комплексные витаминные и пищевые добавки
Вирусные вакцины	Яйца птиц, мясо курицы, утки, кролика; непереносимость антибиотиков или консервантов, входящих в состав вакцин (неомицин, гентамицин, желатин и др.)
Новокаин (прокаин)	Бензокаин (анестезин, белластезин, гепариновая мазь, меновазин, фастин-1), новокаиномид, бутамбен, кокаин, пропаракаин, тетракаин (дикаин)***; многие из пенициллинов продленного действия содержат прокаин

Примечания:

* - β -лактамное кольцо входит в состав антибиотиков:

а. монобактамы (азтреонам), но перекрестные реакции с пенициллинами не наблюдаются;
б. карбапенемы (имипенем, меропенем) - в 50% случаев развиваются перекрестные реакции с пенициллинами;

в. карбацефемы (лоракарбеф) – вероятность развития перекрестных реакций с пенициллинами не доказана.

г. ингибиторзащищенные пенициллины (комбинация β -лактамного антибиотика и ингибитора β -лактамаз) амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), наблюдаются перекрестные реакции с пенициллинами.

** - перечисленные ЛС можно заменить парацетамолом (перекрестные реакции наблюдаются в 5% случаев), сальсаламом, фенибутазоном, холина магния трисалицилатом.

*** - перечисленные ЛС – эфиры парабензойной кислоты. Возможна замена ЛС из группы аминов или имеющими другую химическую структуру: бупивакаин, лидокаин, мепивакаин, дибукаин, прамокаин, диклонина гидрохлорид.

2. Проведение тестов с лекарственными средствами *in vivo* или *in vitro* (кожных тестов, провокационных проб (Приложение 3, Приложение 4)), определение специфических IgE:

- от 0 до 0,35 МЕ/мл – нет сенсibilизации;
- 0,35-0,7 МЕ/мл – 1 класс сенсibilизации;
- 0,7-3,5 МЕ/мл – 2 класс сенсibilизации;
- 3,5-17,5 МЕ/мл – 3 класс сенсibilизации;
- 17,5 -50 МЕ/мл – 4 класс сенсibilизации;
- 50-100 МЕ/мл – 5 класс сенсibilизации;
- более 100 МЕ/мл – 6 класс сенсibilизации.

При решении вопроса о том, проводить или не проводить аллергологическое тестирование с ЛС пациентам, которым предстоит медикаментозное лечение или оперативное вмешательство, учитывается аллергологический анамнез. *Сбор аллергоанамнеза* является первым этапом профилактики лекарственной аллергии и, следовательно, анафилаксии.

Пациенты без отягощенного аллергией анамнеза: в прошлом не имели каких-либо аллергических заболеваний и хорошо переносили все лекарственные средства, пищевые продукты, контакты с бытовыми химическими веществами или никогда ранее не принимали ЛС. Такого пациента предварительно можно не обследовать.

Пациенты с отягощенным анамнезом, наоборот, требуют обследования с целью диагностики скрытой предрасположенности или явной аллергии. По степени риска их можно разделить на три группы (рис. 2). Мы считаем, что всех их целесообразно первоначально обследовать лабораторно на предмет переносимости ЛС, необходимых для лечения.

Группа с первой степенью риска - люди, у которых нет непереносимости лекарственных средств, но они страдают различными аллергическими заболеваниями. Для профилактики лекарственной аллергии и анафилаксии после лабораторного обследования им проводят скарификационные тесты уколом или сублингвальные пробы с необходимыми ЛС **накануне** введения. Сублингвальные пробы используют при пероральном применении ЛС. При отрицательном результате делают внутрикожные пробы. Если спустя 30 мин после них не возникло острой аллергической реакции, пациенту можно вводить основную терапевтическую дозу. Пациентов можно обследовать сразу внутрикожно, исключив скарификационные пробы, если есть непереносимость только редко употребляемых пищевых продуктов (клубника, шоколад и др.).

Группу со второй степенью риска составляют пациенты, у которых в анамнезе имеется непереносимость (крапивница, сыпь) какого-либо известного ЛС, или страдающие пищевой и химической аллергией. После лабораторного обследования кожные пробы ставят им в такой обязательной последовательности: первоначально наиболее безопасные капельные или аппликационные (компрессные), затем, в случае отрицательных ре-

зультатов, более чувствительные: тест уколом, скарификационные или сублингвальные. После отрицательной скарификационной пробы необходимо провести также внутрикожную, а уже затем вводить терапевтическую дозу требуемого ЛС. В ясных, неопасных случаях можно опустить этап накожных проб, но скарификационные или тест уколом обязательны. **Лечение подобранным ЛС начинают в течение первых суток после последнего теста.**

Лабораторное обследование не проводят только в случаях невозможности их выполнения.

Кожные пробы можно заменять сублингвальными и пероральными (лейкопенический тест) в случае использования таблетизированных ЛС.

У лиц с третьей степенью риска в прошлом наблюдались тяжелые лекарственные аллергические реакции (шок, токсикодермии и др.). Они не переносят многие ЛС, сходные по химическому строению, а также ЛС других химических групп. Контактные пробы на первом этапе обследования противопоказаны. Пациентов необходимо обследовать лабораторно. При отрицательных результатах этого исследования пациентам делают кожные пробы с необходимым лекарственным средством в той же последовательности, что и пациентам второй группы риска. В случае отрицательных проб пациентам дают (вводят) пробные дозы ЛС (0,01-0,1 терапевтической), если реакции нет - вводят (принимают внутрь) терапевтическую дозу лекарственного средства.

Тест уколом рекомендуется для постановки проб с ЛС, так как он прост в исполнении, точен, высокочувствителен и безопасен.

В неясных и опасных случаях для профилактики осложнений можно использовать метод Пастер – Виллери - Радот. За 1 час до приема терапевтической дозы ЛС назначают в 100 раз меньшую дозу, через 30 мин если нет реакции, увеличивают дозу до 0,1 терапевтической, а через 30 мин – терапевтическую дозу.

Необходимо отметить, что ни один из известных тестов с лекарственными средствами не гарантирует безопасности лечения. Аллергеном может являться не само ЛС, а его метаболит. Недостатками кожных проб являются их невысокие специфичность и безопасность, в связи с чем, они не рекомендуются для широкой клинической практики. Так, по данным Американской Академии Аллергологии, у 85% больных, имеющих в анамнезе аллергические реакции на пенициллин, кожные пробы с этим ЛС оказались отрицательными. Положительные результаты кожного тестирования с пенициллином были подтверждены в провокационных тестах только у 66% пациентов.

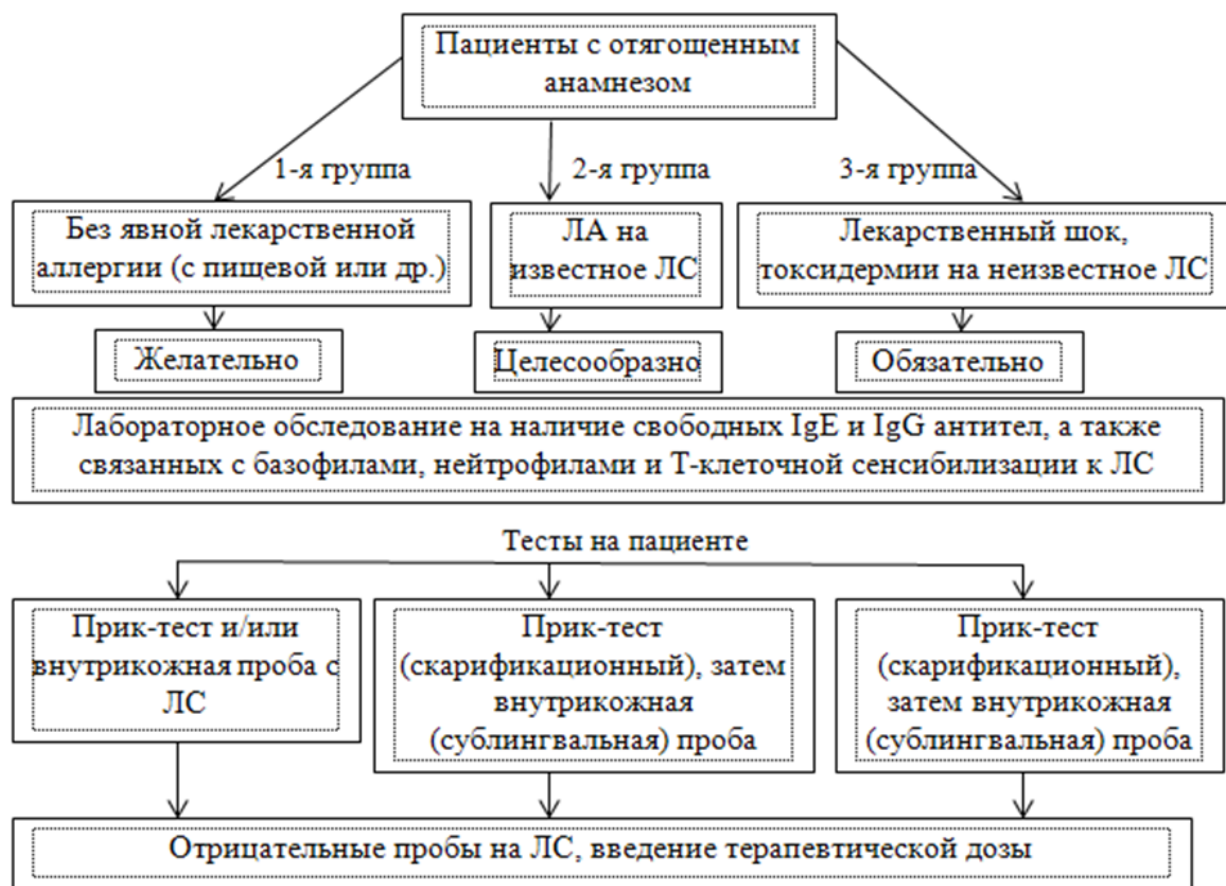


Рис. 2. Алгоритм тактики обследования пациентов с отягощенным аллергоанамнезом

В случаях, если пациенту из группы риска требуется **срочное** проведение исследования с применением рентгенконтрастного вещества (РКВ), или возникает необходимость использования потенциально опасного ЛС, рекомендуемая схема срочной премедикации такова:

- ввести 200 мг гидрокортизона внутривенно (60 мг преднизолона) непосредственно перед использованием препарата, а затем каждые 4 часа до окончания процедуры;

- ввести 2 мл 1% дифенгидрамина или 2 мл 0,1% клемастина внутримышечно за 1 час до введения лекарственного средства или перед его введением;

- до введения ЛС сделать ингаляцию сальбутамола (или дать таблетку перорально) или беротека при наличии в анамнезе бронхоспазма;

- использовать неионные низкоосмотические РКВ (омнипак, омнискан и др.).

Проведение **плановой профилактики анафилаксии** сводится к назначению ГКС (преднизолона в дозе 30-60 мг или дексаметазона 4-8 мг) за 13, 7 и 1 час до манипуляции, антигистаминного ЛС первого поколения (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин) - за 7 часов и за 1 час до ма-

нипуляции. Пациентам, имевшим в анамнезе бронхоспазм, добавляют ингаляции β -2 агонистов короткого действия (сальбутамол, беротек) по 2 вдоха за 1 час до манипуляции.

При гиперчувствительности **к яду насекомых**, пациентам рекомендуется:

- не посещать рынки, пасеки и места скопления мусора;
- не ходить босиком по траве;
- носить закрытую одежду светлых тонов и головной убор;
- не пользоваться дезодорантами и духами, привлекающими насекомых;
- при появлении насекомых не делать резких движений, не размахивать руками;
- закрывать окна и двери квартир и дачных домов сеткой для защиты от насекомых;
- иметь аэрозольные баллоны с инсектицидами;
- иметь противошоковый набор (жгут, по 2 ампулы с адреналином, преднизолоном (дексаметазоном), хлоропирамином (клемастином, дифенгидрамином), спирт, вату).

Допустимо использование специальных шприц-ручек, содержащих адреналин: «Epi-pen», «Anapen» (0,3 мг адреналина в одной дозе) для взрослых, «Epi-pen Jr» (0,15 мг адреналина) для детей, «Ana-Kit» (Chlorpheniramine Maleate 2 mg и Epinephrine Hydrochloride 1 mg), «Ana-Guard» (Epinephrine hydrochloride 1 mg/ml (1:1000)), Twinject Auto-Injector.

Согласно Национальному унифицированному протоколу по лекарственной аллергии и анафилаксии 2015 г., выделена группа пациентов, которым необходимо назначить 2 автоматических шприца с адреналином:

- пациенты с анафилаксией в анамнезе;
- с пищевой аллергией и астмой;
- с установленной аллергией на арахис, орехи, растущие на деревьях, рыбу и ракообразных.

Абсолютные показания к применению автоинъектора адреналина:

- Анафилаксия вследствие физической нагрузки.
- Идиопатическая анафилаксия.
- Коморбидная нестабильная среднетяжелая/тяжелая астма.
- Случай анафилаксии в анамнезе.
- Инсектная аллергия с системной реакцией.
- Нарушения функции тучных клеток.

Относительные показания: автоинъектор адреналина следует назначать:

- Легкая/среднетяжелая реакция на арахис или лесной орех.
- Подросток с пищевой аллергией.
- Вдалеке от медпомощи и реакция на пищу, яд насекомых, латекс, аэроаллергены в анамнезе.

- Аллергическая реакция на компоненты пищи.

Наличие 1 фактора: рекомендуется применение автоинъектора адреналина. Наличие ≥ 2 факторов: настоятельно рекомендуется применение автоинъектора адреналина (Национальный унифицированный протокол по лекарственной аллергии и анафилаксии 2015 г.)

Эффект терапии зависит от скорости реагирования на попавший аллерген: чем быстрее введен адреналин (эпинефрин), тем быстрее купируются проявления шока.

- иметь с собой информацию о своем заболевании, которая должна находиться в специальном «Паспорте больного аллергическим заболеванием» или на браслете.

Меры профилактики анафилактического шока *при пищевой аллергии*:

- из питания пациента полностью исключается «виновный» пищевой продукт (если он известен);

- пациентам назначается неспецифическая гипоаллергенная диета, которая предусматривает запрещение употребления «облигатных» аллергенов (цитрусовых, меда, клубники, орехов, шоколада и шоколадных изделий, красных сортов яблок, помидоров, копченостей, икры, яиц), острых блюд и пряностей (горчицы, перца, уксуса, майонеза, хрена, редьки, чеснока), газированных и алкогольных напитков (в том числе пива), ограничение соли и рафинированных углеводов. Производится замена жареных пищевых продуктов на отварные, паровые и тушеные. Разрешается употреблять нежирные сорта мяса (говяжье и куриное мясо), масло (сливочное, подсолнечное, оливковое), молочнокислые продукты (творог, кефир, простоквашу, ряженку, ацидофилин и др.), каши (гречневую, геркулесовую, рисовую), овощные и крупяные супы, овощи и фрукты (огурцы, зеленые сорта яблок, отварной картофель, арбуз и др.), ягоды (смородина, крыжовник, вишня, слива и др.), компоты, чай, несдобный хлеб. Питаться нужно 4-5 раз в день небольшими порциями, нельзя переедать;

- исключительно важное значение имеет лечение сопутствующих заболеваний пищеварительной системы (хронического холецистита, панкреатита, дисбактериоза кишечника, лямблиоза и др.).

При анафилаксии, вызываемой *физической нагрузкой*, пациент должен быть проинструктирован:

- прекратить движение при появлении первых признаков анафилаксии (зуд кожи, гиперемия, крапивница, ангионевротический отек Квинке и др.);

- выполнять физическую нагрузку не ранее 4-6 часов после еды под наблюдением сопровождающих;

- иметь противошоковый набор для оказания неотложной помощи.

Меры профилактики анафилактического шока *при латексной аллергии*:

- запрет использования резиновых изделий, содержащих латекс (перчатки, катетеры и др.). Больному разрешается носить только перчатки, не содержащие латекс;

- использование для хирургических манипуляций и неотложной терапии инструментов и изделий, не содержащих латекс, отмеченные знаком LATEX FREE (перчатки, маски, эндотрахеальные трубки и др.). Последним достижением в этой области является производство перчаток из поливинилхлорида и термопластических эластополимеров;

- очистка воздуха и использование респираторов на предприятиях, производящих резиновые изделия (машиностроение, медицинская промышленность др.);

- ношение пациентом с собой документа о sensibilization к латексу и информации для врачей о недопустимости использования латексных изделий при экстренных оперативных вмешательствах («Паспорт больного аллергическим заболеванием» или браслет), а также - противошокового набора (см. выше).

- в быту необходимо заменять изделия из латекса, на аналоги, в которых отсутствует данное вещество. Например, вместо латексных перчаток использовать полиуретановые, виниловые.

Кроме того, пациентам с латексной аллергией рекомендуется избегать употребления плодов, в состав которых входят белки, подобные белкам латекса: бананы, авокадо, киви, орехи, папайю, персики и др.

В последние годы появились сообщения об успешном использовании АСИТ аллергеном латекса у пациентов, имеющих профессиональную аллергию к этому веществу. Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования, уточняющие показания к этому методу лечения и оценивающие его эффективность у различных категорий пациентов.

Меры профилактики анафилаксии при проведении АСИТ:

- правильный отбор пациентов, учет возможных противопоказаний для этого метода лечения;

- использование для лечения стандартизованных аллергенов;

- введение инъекций не должно осуществляться внутривенно (нельзя вводить аллерген в кровеносные сосуды!);

- ведение протокола лечения для каждого пациента, перед каждой инъекцией контролировать фамилию пациента, вид аллергена и его дозу;

- обязательная регистрация местных и системных реакций, возникающих в процессе лечения;

- наблюдение за пациентом не менее 30 мин. после каждой инъекции;

- лечение должно проводиться врачом аллергологом-иммунологом в аллергологическом кабинете, где имеется противошоковый набор. Проведение манипуляций должно осуществляться специально обученной медицинской сестрой.

Общемедицинские, организационные и социальные меры профилактики анафилаксии.

1. Диспансеризация пациентов с аллергическими заболеваниями, наличие «Паспорта больного аллергическим заболеванием».
2. Диспансеризация, регулярные профосмотры и обследование рабочих и медперсонала, постоянно контактирующих с медикаментами, в частности, с антибиотиками.
3. Профосмотры и профотбор при поступлении на работу и учебу с целью предупреждения и по возможности исключения допуска людей с отягощенным аллергоанамнезом на работы, сопровождающиеся контактом с аллергенными веществами.
4. Санитарно-просветительная работа по предупреждению анафилаксии, обучение неотложной помощи при шоке, в частности, на укусы насекомых, пищу, латекс, холод (Приложение 5).
5. Наличие лекарственных средств оказания неотложной помощи в учреждениях (аптечки) и индивидуальных средств оказания самопомощи пациенту с аллергическими реакциями.
6. Дезаллергизация окружающей среды, производств, пищи, воды.
7. Улучшение условий труда, направленное на:
 - а) снижение концентрации веществ-аллергенов в воздухе помещений;
 - б) применение средств индивидуальной защиты кожи (пасты, мази, перчатки и др.), дыхательных путей (маски-респираторы), общей защиты (сменная одежда);
 - в) проведение ингаляций лекарственных средств пациентам в специальных кабинках.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

УТВЕРЖДЕНО
Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
01.06.2017 №50

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией»

1. Настоящий Клинический протокол устанавливает общие требования к оказанию экстренной медицинской помощи пациентам с анафилаксией.
2. Требования настоящего Клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь.
3. Для целей настоящего Клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» (Ведамасці Вярхоўнага Савета Рэспублікі Беларусь, 1993 г., № 24, ст. 290; Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2008 г., № 159, 2/1460) а также следующие термины и их определения:
анафилаксия – это тяжелая, угрожающая жизни системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым началом проявлений со стороны дыхательных путей или гемодинамики, может сопровождаться изменениями со стороны кожи или слизистых. Анафилаксия – более широкое понятие, чем анафилактический шок.
4. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра к анафилаксии относят:
T78.0 – анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу;
T78.2 – анафилактический шок, неуточненный;
T80.5 – анафилактический шок, связанный с введением сыворотки;
T80.9 – осложнение, связанное с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией, неуточненное;
T81.1 – шок во время или после процедуры, не классифицируемый в других рубриках;
T88.2 – шок, вызванный анестезией;

T88.6 – анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство;

T88.7 – патологическая реакция на лекарственное средство и медикаменты, неуточненная.

5. Основными причинами анафилаксии являются:

- лекарственные средства - антибактериальные лекарственные средства, нестероидные противовоспалительные средства, аллергены для иммунотерапии, моноклональные антитела, химиотерапевтические лекарственные средства, компоненты вакцин (куриный белок, желатин), опиаты, рентген-контрастные средства, высокомолекулярные декстраны, высокомолекулярные гепарины и другие);
- укусы насекомых;
- латекс;
- пища и пищевые добавки (арахис, орехи, рыба, моллюски, ракообразные, молоко, яйца, мясо, специи, натуральные красители);
- вдыхаемые частицы (перхоть лошади, кошки, пыльца растений).

6. Клинические критерии установления диагноза анафилаксии (приложение к клиническому протоколу «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», таблица 1).

6.1. Острое начало (минуты - часы) с вовлечением кожи и (или) слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия; отек губ, языка, язычка) и один из следующих симптомов:

респираторные (одышка, свистящее дыхание, стридор, бронхоспазм);
гемодинамические (снижение артериального давления, синкопальное состояние).

6.2. Два или более симптома после воздействия потенциального для пациента аллергена (минуты - часы):

вовлечение кожи и (или) слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка, язычка);

респираторные (одышка, свистящее дыхание, стридор, бронхоспазм);
гемодинамические (снижение артериального давления, синкопальное состояние);

при пищевой аллергии – желудочно-кишечные симптомы (схваткообразная боль в животе, тошнота, рвота).

6.3. Гипотензия после воздействия известного аллергена (минуты - часы):

7. Мероприятия первого порядка при оказании медицинской помощи при анафилаксии:

- оценка проходимости дыхательных путей, наличия и адекватности дыхания, гемодинамики, уровня сознания, состояния кожных покровов;
- немедленное введение раствора эпинефрина (в 1 мл – 1,8 мг) внутримышечно в середину передне-латеральной поверхности бедра –

взрослым 0,3-0,5 мл раствора эпинефрина (0,01 мл/кг, максимально 0,5 мл), детям - 0,05 мл/кг (максимально 0,3 мл), новорожденным – 0,01 мл/кг;
- прекращение поступления предполагаемого аллергена в организм;
- позвать помощь;

если лекарственное средство вводилось внутривенно, важно сохранение венозного доступа. При наличии венозного доступа эпинефрин вводят внутривенно в дозе 0,3-0,5 мл в разведении до 20 мл раствора натрия хлорида 0,9% .

8. *Мероприятия второго порядка* при оказании медицинской помощи при анафилаксии (выполняют после мероприятий первого порядка).

8.1. При остановке дыхания и (или) кровообращения проводят сердечно-легочную реанимацию согласно действующим нормативным документам и вызывают реанимационную бригаду.

Сердечно-легочная реанимация начинается с проведения закрытого массажа сердца. Компрессия грудной клетки (непрямой массаж сердца) с частотой 100-120 в минуту на глубину 5-6 см, детям – 100 в минуту на глубину до 5 см. Соотношение вдохов к компрессии – 2:30.

8.2. При гипотензии или коллапсе обеспечивают:

- положение пациента на спине с приподнятыми нижними конечностями;
- подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6–8 л/мин;
- введение раствора хлорида натрия 0,9 % внутривенно или внутрикостно (до 20 мл/кг);
- вызов реанимационной бригады.

При отсутствии ответа в течение 5 - 10 минут:

- повторное введение эпинефрина в указанной выше (см.п.7 настоящего Клинического протокола) дозировке в/м или внутривенно;
- наладить внутривенное введение растворов;

8.3. При стридоре (нарушение вдоха) обеспечивают:

- сидячее положение пациента;
- подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6 - 8 л/мин;
- будесонид ингаляционно (1-2 вдоха).

При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:

- повторное введение эпинефрина в указанной выше (см.п.7 настоящего Клинического протокола) дозировке в/м или внутривенно;
- венозный доступ;
- вызов реанимационной бригады.

8.4. При бронхоспазме (свистящее дыхание, затрудненный выдох) обеспечивают:

- сидячее положение пациента;
- подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6-8 л/мин;

- ингаляции β_2 -агонистов - сальбутамол 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/3 мл.

При отсутствии ответа на терапию в течение 5 - 10 минут:

- повторное введение эпинефрина в указанной выше (см.п.7 настоящего Клинического протокола) дозировке в/м или внутривенно;
- венозный доступ.

При отсутствии ответа на терапию в течение 5 - 10 минут:

- повторные ингаляции β_2 -агонистов - сальбутамол 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/3 мл;
- повторное введение эпинефрина в указанной выше (см.п.7 настоящего Клинического протокола) дозировке в/м или внутривенно;
- вызов реанимационной бригады.

9. Мероприятия третьего порядка при оказании медицинской помощи при анафилаксии включают:

- введение кортикостероидов (для предотвращения поздних симптомов анафилаксии) – преднизолон 90 - 120 мг (детям 2 - 5 мг/кг) в/м или в/в или внутрь;
- введение антигистаминных лекарственных средств для терапии кожных симптомов (крапивница, ангиоотек) в/м клеместин 2 мг или хлоропирамин 20 мг или дифенгидрамин 25 - 50 мг в/м или в/в или внутрь;
- доставку пациента в отделение анестезиологии и реанимации ближайшей организации здравоохранения, с госпитализацией минуя приемное отделение.

10. Длительность наблюдения и мониторинг при неосложненном течении анафилаксии - не менее 24 ч.

11. Дифференциальная диагностика анафилаксии включает заболевания и состояния со сходной клинической картиной (приложение к клиническому протоколу «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», таблица 2).

12. Наличие только ангиотека или крапивницы не является анафилаксией и оказание медицинской помощи при этом включает:

- введение антигистаминных лекарственных средства в/м, в/в или внутрь для терапии кожных симптомов (клеместин 2 мг; хлоропирамин 20 мг; дифенгидрамин 25–50 мг);
- введение кортикостероидов - преднизолон 25-30 мг (детям 0,5-1 мг/кг);
- наблюдение в течение 4 ч.

13. Факторы, повышающие риск анафилаксии, приведены в приложении к клиническому протоколу «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», таблица 3.

14. В медицинской документации пациента должны быть указаны предполагаемые причины анафилаксии и предпринятые меры по оказанию экстренной медицинской помощи.

15. При оказании всех видов медицинской помощи обязателен сбор аллергологического анамнеза, в том числе о переносимости лекарственных средств:

- какие лекарственные средства вызывали симптомы, подобные аллергическим (анафилаксию, бронхоспазм, ангиоотек, крапивницу, ринит, конъюнктивит и другие);
- есть ли подтверждение в медицинской документации;
- применял ли пациент эти лекарственные средства в последующем без вышеперечисленных симптомов.

16. После перенесенного эпизода анафилаксии обязательно направление на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу с указанием сведений согласно п. 14-15 настоящего клинического протокола.

17. Кабинеты, в которых выполняется парентеральное введение лекарственных средств, в приемных и других отделениях должны быть укомплектованы *укладкой для оказания экстренной медицинской помощи при анафилаксии*:

1. Система инфузионно-трансфузионная 1 шт.
2. Шприц 2 мл, 5 мл и 20 мл – по 2 шт.
3. Раствор хлорида натрия 0,9 % - 250 мл – 4 шт.
4. Периферический венозный катетер разм. 18g или 20g 2 шт.
5. Воздуховод (ларингеальная маска).
6. Мешок Амбу.
7. Эпинефрин 1,8 мг/мл 1,0 мл – 5 ампул.
8. Сальбутамол (аэрозоль для ингаляций) 100 мкг/доза 400 доз – 1 флакон (или при наличии небулайзера Сальбутамол сироп 0,4 мг/мл 125 мл – 1 флакон).
9. Будесонид (аэрозоль для ингаляций 100 мкг/доза 200 доз) – 1 флакон.
10. Преднизолон 30 (25) мг/мл – 1 мл - 3 ампулы.
11. Клемастин 1 мг/мл 2 мл – 3 ампулы или хлорапирамин 20 мг/мл – 1 мл – 3 ампулы, или дифенгидрамин 10 мг/мл – 1 мл - 3 ампулы
12. Жгут медицинский.
13. Тонометр медицинский.

Приложение
к клиническому протоколу
«Экстренная медицинская
помощь пациентам с
анафилаксией»

Таблица 1

Клинические критерии диагноза анафилаксии

Группа критериев	Клинические симптомы
1	<p>острое начало (минуты-часы) с вовлечением кожи и (или) слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия; отек губ, языка, язычка) и один из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - респираторные (одышка, свистящее дыхание, стридор, снижение пиковой объемной скорости выдоха); - гемодинамические (снижение артериального давления, синкопальное состояние).
2	<p>два или более симптома после воздействия потенциального для пациента аллергена (минуты-часы)</p> <ul style="list-style-type: none"> - вовлечение кожи и (или) слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия; отек губ, языка, язычка) - респираторные (одышка, свистящее дыхание, стридор, снижение пиковой объемной скорости выдоха) - гемодинамические (снижение артериального давления, синкопальное состояние); - при пищевой аллергии - желудочно-кишечные симптомы <p>симптомы (боль в животе, тошнота).</p>
3	<p>гипотензия после воздействия известного аллергена (минуты-часы)</p>

Таблица 2

Дифференциальный диагноз анафилаксии

Заболевания кожи и слизистых	<ul style="list-style-type: none"> - хроническая рецидивирующая крапивница или ангиоотек; - синдром перекрестной пищевой аллергии при поллинозе;
Респираторные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> - острый ларинготрахеит; - обструкция трахеи или бронхов (инородное тело, дисфункция голосовых связок); - астматический статус (без вовлечения других органов);
Сердечно-сосудистые заболевания	<ul style="list-style-type: none"> - вазовагальная синкопальная реакция; - эмболия легочной артерии; - инфаркт миокарда; - сердечные аритмии; - гипертонический криз; - кардиогенный шок;
Фармакологические или токсические реакции	<ul style="list-style-type: none"> - этанол; - гистамин (отравление рыбой семейства скумбриевых); - опиаты;
Нейропсихические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> - гипервентиляционный синдром; - паническое расстройство; - соматоформные расстройства - (психогенная одышка, дисфункция голосовых связок); - диссоциативные расстройства; - эпилепсия; - цереброваскулярные болезни; - психозы; - кома (метаболическая, травматическая);
Эндокринные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> - гипогликемия; - тиротоксический криз; - карциноидный синдром; - пухоли с продукцией - вазоинтестинального полипептида; - феохромоцитомы;

Таблица 3

Факторы риска и сопутствующие факторы анафилаксии

Прием лекарственных средств	нестероидные противовоспалительные средства; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; β -блокаторы;
особенности пациента	подростковый, пожилой возраст; беременность; психогенный стресс;
сопутствующие заболевания	астма и атопические состояния; сердечно-сосудистые заболевания; системный мастоцитоз; острые инфекции;
образ жизни	физическая нагрузка, прием алкоголя

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 20 марта 2008 г. № 52

Об утверждении Инструкции о порядке представления информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства*

На основании статьи 11 Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 года «О лекарственных средствах» Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить прилагаемую Инструкцию о порядке представления информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства.

2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

ИНСТРУКЦИЯ о порядке представления информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящая Инструкция определяет порядок представления информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства (далее – побочная реакция) и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства.

2. В настоящей Инструкции употребляются основные термины в значениях, установленных Законом Республики Беларусь от 20 июля 2006 года «О лекарственных средствах» (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2006 г., № 122, 2/1258), а также следующие термины и определения:

вероятная причинно-следственная связь между побочной реакцией и приемом лекарственного средства – причинно-следственная связь, при которой клинические проявления симптомов побочной реакции связаны по времени с приемом лекарственного средства, не могут быть объяснены наличием сопутствующих заболеваний или одновременно принимаемыми

другими лекарственными средствами, регрессируют после прекращения приема лекарственного средства;

возможная причинно-следственная связь между побочной реакцией и приемом лекарственного средства – причинно-следственная связь, при которой клинические проявления симптомов побочной реакции связаны по времени с приемом лекарственного средства, могут быть объяснены наличием сопутствующих заболеваний или одновременно принимаемыми лекарственными средствами, информация о результатах прекращения приема лекарственного средства отсутствует либо недостоверна;

достоверная причинно-следственная связь между побочной реакцией и приемом лекарственного средства – причинно-следственная связь, при которой клинические проявления симптомов побочной реакции связаны по времени с приемом лекарственного средства, не могут быть объяснены наличием сопутствующих заболеваний или одновременно принимаемыми другими лекарственными средствами, регрессируют после прекращения приема лекарственного средства и возникают при повторном приеме этого лекарственного средства;

неблагоприятное соотношение риск-польза для лекарственного средства (далее – неблагоприятное соотношение) – характеристика лекарственного средства, свидетельствующая о превышении риска развития побочных реакций над ожидаемой терапевтической эффективностью лекарственного средства при его медицинском применении в дозе, указанной в инструкции по медицинскому применению и (или) листке-вкладыше;

оценка причинно-следственной связи между побочной реакцией и приемом лекарственного средства – определение вероятности того, что принимаемое лекарственное средство явилось причиной развития выявленной побочной реакции;

подозреваемое лекарственное средство – лекарственное средство, между приемом которого и развитием побочной реакции подозревается наличие причинно-следственной связи;

подозреваемая побочная реакция – побочная реакция, при которой причинно-следственная связь между приемом лекарственного средства и развитием побочной реакции является возможной;

профиль безопасности лекарственного средства – совокупность всех побочных реакций, которые могут развиваться при медицинском применении лекарственного средства в дозе, указанной в инструкции по медицинскому применению и (или) листке-вкладыше;

серьезные побочные реакции – побочные реакции, которые вне зависимости от принимаемой дозы лекарственного средства приводят к смерти, или представляют угрозу для жизни, или требуют стационарного оказания медицинской помощи, или приводят к стойким либо выраженным ограничениям жизнедеятельности (инвалидности), к врожденной аномалии (поро-

ку развития), или требуют медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний;

сомнительная причинно-следственная связь между побочной реакцией и приемом лекарственного средства – причинно-следственная связь, при которой клинические проявления симптомов побочной реакции не связаны явно по времени с приемом лекарственного средства и могут быть объяснены наличием сопутствующих заболеваний или одновременно принимаемыми другими лекарственными средствами;

соотношение риск-польза – соотношение оцениваемого риска развития побочных реакций при медицинском применении лекарственного средства к ожидаемой терапевтической эффективности;

существенные изменения оценки безопасности лекарственного средства – изменения, основанные на результатах контроля за побочными реакциями после государственной регистрации лекарственного средства, которые приводят к аннулированию или приостановке действия регистрационного удостоверения лекарственного средства или внесению изменений и (или) дополнений в ранее утвержденную инструкцию по медицинскому применению и (или) листок-вкладыш;

условная причинно-следственная связь между побочной реакцией и приемом лекарственного средства – причинно-следственная связь, характеризующая побочную реакцию, оценка которой требует получения дополнительной информации о побочной реакции и (или) о пациенте, принимавшем это лекарственное средство, либо анализ информации о выявленной побочной реакции не окончен на момент оценки причинно-следственной связи между побочной реакцией и приемом лекарственного средства.

ГЛАВА 2

ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

3. Лица, занимающиеся медицинской и фармацевтической деятельностью, представляют информацию обо всех выявленных побочных реакциях на лекарственные средства в республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» осуществляет прием, учет и оценку всей информации о выявленных побочных реакциях, поступающей от лиц, занимающихся медицинской и фармацевтической деятельностью, а также органов и организаций (в том числе международных) других стран, осуществляющих контроль за безопасностью лекарственных средств.

4. Прием, учет и оценка поступающей информации о выявленных побочных реакциях в республиканском унитарном предприятии «Центр экс-

пертиз и испытаний в здравоохранении» осуществляется в соответствии со стандартными операционными процедурами (далее – СОП). СОП разрабатываются и подписываются лицом, ответственным за медицинскую и фармацевтическую деятельность и утверждаются директором республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

СОП должны содержать порядок:

- приема, учета и анализа информации о выявленных побочных реакциях;
- получения сведений о побочных реакциях, в том числе выявленных на территории других стран, с использованием сети Интернет и иных источников;
- представления дополнительных сведений о выявленных побочных реакциях;
- получения экспертной оценки профиля безопасности лекарственного средства с учетом поступившей информации о выявленных побочных реакциях;
- подготовки и внесения в Министерство здравоохранения Республики Беларусь предложений по оценке информации о выявленных побочных реакциях.

5. Выявление побочных реакций и представление информации о выявленных побочных реакциях в республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» осуществляются в соответствии с СОП, которые разрабатываются и подписываются (утверждаются) лицом, занимающимся медицинской и фармацевтической деятельностью.

СОП должны содержать порядок:

- выявления побочной реакции;
- проведения оценки причинно-следственной связи между побочной реакцией и приемом лекарственного средства;
- подготовки информации о выявленной побочной реакции и ее представления в республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

6. Информация о выявленных побочных реакциях указывается в извещении о подозреваемой побочной реакции на лекарственное средство согласно приложению 1 к настоящей Инструкции и представляется в республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по почте или с использованием факсимильной связи с последующим представлением оригинала извещения.

7. Лица, занимающиеся медицинской и фармацевтической деятельностью, обязаны представлять информацию обо всех случаях:

- выявления побочных реакций, информация о которых отсутствует в инструкции по медицинскому применению и (или) листке-вкладыше;

- выявления серьезных побочных реакций;
- выявления побочных реакций, причиной которых подозревается применение некачественного лекарственного средства;
- отсутствия у лекарственного средства терапевтической эффективности, указанной в инструкции по медицинскому применению и (или) листке-вкладыше;
- развития антибиотикорезистентности на лекарственное средство при наличии результатов бактериологического исследования, подтверждающих определение резистентных к применявшемуся антибиотику штаммов.

8. Информация о выявленных побочных реакциях представляется в следующие сроки:

- до трех календарных дней со дня выявления серьезных побочных реакций;
- до трех календарных дней со дня выявления побочных реакций, причиной которых подозревается применение некачественного лекарственного средства;
- до десяти календарных дней со дня выявления побочных реакций, указанных в абзацах втором, пятом и шестом пункта 7 настоящей Инструкции.

9. Производители лекарственных средств осуществляют сбор сведений обо всех выявленных побочных реакциях на производимые ими лекарственные средства, которые в установленном законодательством Республики Беларусь порядке зарегистрированы либо представлены ими для государственной регистрации (перерегистрации) на территории Республики Беларусь.

В случае, если в полученных производителем сведениях содержится информация о выявленной побочной реакции на действующее вещество подозреваемого лекарственного средства с международным непатентованным наименованием без указания его торгового названия, производитель принимает данные сведения, как имеющие отношение к производимому им лекарственному средству.

10. Производители лекарственных средств в срок до 15 календарных дней с даты получения ими сведений о выявленных побочных реакциях на производимые ими лекарственные средства представляют в республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»:

10.1. извещение о подозреваемой побочной реакции на лекарственное средство согласно приложению 1 к настоящей Инструкции – в случае серьезной побочной реакции, выявленной на территории Республики Беларусь;

10.2. сообщение о серьезной побочной реакции на лекарственное средство, выявленной на территории других стран, согласно приложению 2 к настоящей Инструкции либо в соответствии с формой, принятой законо-

дательством страны-производителя, – в случае серьезной побочной реакции, выявленной на территории других стран;

10.3. информацию о:

- всех существенных изменениях оценки безопасности лекарственного средства и оценке соотношения риск-польза, основанных на сведениях, получаемых из других стран, в которых данное лекарственное средство зарегистрировано;

- недостаточной терапевтической эффективности лекарственных средств, используемых при патологии, которая представляет угрозу для жизни, а также вакцин и контрацептивных лекарственных средств;

- случаях передачи инфекционных агентов (в том числе клеточных и вирусных прионных частиц возбудителей, патогенных или непатогенных), зафиксированных как на территории Республики Беларусь, так и за ее пределами.

Информация, указанная в подпункте 10.3 настоящего пункта, представляется зарубежным производителем лекарственных средств в произвольной письменной форме за подписью руководителя производителя либо иного уполномоченного им лица либо по форме, утвержденной (принятой) в соответствии с законодательством страны этого производителя.

11. С даты государственной регистрации лекарственного средства на территории Республики Беларусь его производитель должен представлять в республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» периодический отчет по безопасности лекарственного средства согласно приложению 3 к настоящей Инструкции либо по форме, утвержденной (принятой) законодательством страны-производителя, в следующие сроки:

11.1. для оригинальных лекарственных средств (на основе новых активных соединений), не имеющих прямых эквивалентов:

- каждые 6 месяцев на протяжении первых двух лет;
- ежегодно на протяжении последующих трех лет;
- при представлении документов для государственной перерегистрации;

- в течение тридцати календарных дней со дня получения письменного обращения республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»;

11.2. для генерических лекарственных средств:

- при представлении документов для государственной перерегистрации;

- в течение тридцати календарных дней со дня получения письменного обращения республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

12. Опубликованная в журнале «Новости экспертизы и регистрации» и (или) других периодических печатных изданиях медицинской (фармако-

логической) тематики информация о выявленных побочных реакциях или информация, имеющая отношение к оценке соотношения риск-польза лекарственного средства с указанием на действующее вещество с международным непатентованным наименованием без указания его торгового названия, распространяется на все лекарственные средства с аналогичным действующим веществом.

13. Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» при проведении анализа представленной информации о выявленных побочных реакциях в случае необходимости вправе у лиц, занимающихся медицинской и фармацевтической деятельностью, письменно запрашивать дополнительную информацию о выявленных побочных реакциях. При этом запрашиваемая информация должна быть предоставлена в срок до 14 календарных дней со дня получения письменного обращения.

ГЛАВА 3

КОНТРОЛЬ ЗА ПОБОЧНЫМИ РЕАКЦИЯМИ

14. Контролю за побочными реакциями подлежат все лекарственные средства, находящиеся в обращении на территории Республики Беларусь.

15. Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» на основании анализа представленной информации о выявленной побочной реакции вносит для рассмотрения в Министерство здравоохранения Республики Беларусь следующие предложения:

15.1. об отказе в государственной регистрации (перерегистрации) лекарственного средства – в случае, если на дату государственной регистрации (перерегистрации) лекарственного средства соотношение риск-польза для данного лекарственного средства оценивается как неблагоприятное соотношение;

15.2. о необходимости внесения изменений и (или) дополнений в утвержденную инструкцию по медицинскому применению и (или) листок-вкладыш – в случаях, если:

- анализ информации о безопасности лекарственного средства выявляет изменение соотношения риск-польза в сторону неблагоприятного соотношения для некоторых категорий больных по отдельным медицинским показаниям, режимам дозирования;

- для обеспечения безопасного медицинского применения лекарственного средства необходимо внесение изменений и (или) дополнений в инструкцию по медицинскому применению и (или) листок-вкладыш;

- раздел «Побочные реакции» инструкции по медицинскому применению и (или) листка-вкладыша дополняется новыми сведениями;

15.3. о приостановлении действия регистрационного удостоверения – в случае, если анализ информации о безопасности лекарственного средства выявляет изменение соотношения риск-польза для лекарственного средства в сторону неблагоприятного соотношения, но окончательная оценка соотношения риск-польза лекарственного средства требует получения дополнительной информации;

15.4. об аннулировании регистрационного удостоверения – в случае, если анализ информации о безопасности лекарственного средства выявляет соотношение риск-польза для лекарственного средства как неблагоприятное соотношение.

16. Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» на основании анализа информации о выявленных побочных реакциях готовит информационные материалы по вопросам безопасности лекарственных средств и направляет их в управления здравоохранения областных исполнительных комитетов, комитет по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, а также государственные организации здравоохранения, подчиненные Министерству здравоохранения Республики Беларусь. Данные информационные материалы также публикуются в журнале «Новости экспертизы и регистрации».

Приложение 1
к Инструкции о порядке
представления информации
о выявленных побочных реакциях
на лекарственные средства и
контроля за побочными реакциями
на лекарственные средства

ИЗВЕЩЕНИЕ о подозреваемой побочной реакции на лекарственное средство

Наименование лица, занимающегося медицинской и фармацевтической деятельностью (почтовый адрес, телефон/факс)	Сведения о больном				Исход побочной реакции (нужное отметить)
	возраст	пол	начало побочной реакции (дата)	номер медицинской карты амбулаторного или стационарного больного	
					<input type="checkbox"/> Выздоровление <input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями <input type="checkbox"/> Еще не выздоровел <input type="checkbox"/> Смерть в результа-
Описание подозреваемой побочной реакции (включая данные лабораторных и других исследований)	Оценка причинно-следственной связи (нужное отметить)				
					<input type="checkbox"/> Достоверная

			те побочной реакции
	Вероятная		Смерть возможно связана с побочной реакцией
	Возможная		Смерть не связана с побочной реакцией
	Сомнительная		Исход не известен
	Условная		
			Если результатом побочной реакции явилась смерть, укажите причину

Международное непатентованное наименование и торговое название лекарственного средства	Медицинское показание к назначению лекарственного средства	Режим дозирования лекарственного средства		Способ медицинского применения лекарственного средства	Продолжительность терапии	
		доза	кратность в сутки		с дд/мм/гг	до дд/мм/гг
Подозреваемое лекарственное средство						
Другое одновременно принимаемое лекарственное средство						

Результат прекращения приема подозреваемого лекарственного средства (нужное отметить)	Результат повторного приема подозреваемого лекарственного средства (нужное отметить)	Сопутствующие заболевания, иные состояния или факторы риска (аллергия, беременность и другое)	Подозреваемое лекарственное средство применяется в (нужное отметить) <input type="checkbox"/> медицинской практике <input type="checkbox"/> клинических испытаниях (номер протокола клинического испытания)
Явное улучшение	Возобновление побочной реакции		
Нет улучшения	Отсутствие побочной реакции		
Не отменялось	Повторно не применялось		
Неизвестно	Отсутствие побочной реакции при снижении дозы		
	Неизвестно		

_____ (должность) _____ (подпись) _____ (инициалы, фамилия)
 «__» _____ 20__ г.

Приложение 2
к Инструкции о порядке
представления информации
о выявленных побочных
реакциях на лекарственные
средства и контроля за по-
бочным реакциями на ле-
карственные средства

СООБЩЕНИЕ
о серьезной побочной реакции на лекарственное средство, выявленной
на территории других стран

Сообщение о побочной реакции на лекарственное средство									
1. Информация о побочной реакции на лекарственное средство									
Фамилия и инициалы больного	Страна	Дата рождения	Возраст	Пол	Дата начала побочной реакции	Исход побочной реакции (нужное отметить)			
		день месяц год	лет		день месяц год	<input type="checkbox"/> больной умер <input type="checkbox"/> стационарное оказание медицинской помощи <input type="checkbox"/> стойкие или выраженные ограничения жизнедеятельности (инвалидность) <input type="checkbox"/> побочная реакция представляла угрозу для жизни пациента (больного) <input type="checkbox"/> развитие врожденной аномалии <input type="checkbox"/> требует медицинского вмешательства для предотвращения вышеперечисленных состояний			
2. Информация о подозреваемом лекарственном средстве									
Подозреваемое лекарственное средство (включая торговое название генерического лекарственного средства)						Наблюдалось ли ослабление побочной реакции после отмены приема лекарственного средства (нужное отметить) <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не указано			
Суточная доза лекарственного средства, режим дозирования			Способ медицинского применения лекарственного средства			Возобновилась ли побочная реакция после повторного приема лекарственного средства (нужное отметить) <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не указано			
Медицинские показания к назначению лекарственного									

средства		
Дата начала и окончания терапии	Продолжительность терапии	
3. Сопутствующие терапия, заболевания, иные состояния и факторы риска		
Сопутствующие лекарственные средства и даты их назначения (за исключением применявшихся с целью купирования симптомов побочной реакции)		
Сопутствующие заболевания, иные состояния или факторы риска (например, аллергия, беременность с указанием даты последней менструации и другие)		
4. Информация о производителе лекарственного средства		
Наименование и адрес производителя лекарственного средства		Имя и адрес лица, представившего информацию (включая почтовый индекс)
Номер сообщения	Контрольный номер сообщения, присвоенный производителем	
Дата получения сообщения производителем	Источник сообщения (нужное отметить) <input type="checkbox"/> исследование <input type="checkbox"/> специальная литература <input type="checkbox"/> работник здравоохранения <input type="checkbox"/> орган, осуществляющий контроль за безопасностью лекарственных средств <input type="checkbox"/> другой	
Дата сообщения	Тип сообщения (нужное отметить) <input type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> последующая информация	

_____ (должность) _____ (подпись) _____ (инициалы, фамилия)
 «__» _____ 20__ г.
 *- Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. –
 Режим доступа:
<http://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21631254&p1=1>. – Дата доступа: 16.09.2017.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ КОЖНЫХ ТЕСТОВ

1. Условия для проведения проб с лекарственными средствами:

- не проводят с теми лекарственными средствами, на которые по анамнезу были реакции;
- выполняет пробы обученный персонал;
- обязательно наличие противошокового набора;
- антигистаминные ЛС 1-го поколения должны быть отменены за 2-3 дня до тестирования, 2-го поколения – за 7 дней;
- глюкокортикостероиды в дозе, не превышающей 10 мг преднизолона, должны быть отменены за 3 дня до проведения тестирования. Если доза ГКС выше, пробы можно проводить через 2 месяца после отмены ЛС или снижения дозы.

2. Отсутствие противопоказаний к постановке кожных проб.

3. Тестируемое лекарственное средство должно быть принято внутрь в течение 24 часов после проведения пробы.

ПРОТИВОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОЖНЫХ ТЕСТОВ

- Аллергическое заболевание, стадия обострения.
- Острое инфекционное заболевание – ангина, ОРВИ и др.
- Туберкулезный процесс любой локализации в период обострения.
- Злокачественные заболевания.
- Заболевания кожи в период обострения.
- Обострение хронического заболевания неаллергической природы.
- Обострение психических заболеваний.
- Общее тяжелое состояние пациента.
- Болезни печени, почек или сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.
- Длительный прием гормональных ЛС – кортикостероидов или местное их применение в области кожи, где предполагается проведение проб (отказаться за 2 недели до проведения тестирования).
- Прием антигистаминных ЛС.
- СПИД или аутоиммунные патологии.
- Беременность и лактация.
- Возраст до 3-х лет и старше 60-ти.

Кожное тестирование проводить нецелесообразно при:

- Указании в анамнезе на острую реакцию к определенному аллергену (для исключения возможных анафилактических реакций).
- Отсутствии подозрений на аллергическую природу заболевания.
- Отказе родителей больного ребенка или самого пациента от проведения тестирования.
- Наличии у пациента выраженного дермографизма.

В этих ситуациях кожное тестирование откладывают или используют лабораторные методы диагностики.

ПРОВОКАЦИОННЫЕ ТЕСТЫ НА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ

Оральные тесты основаны на том, что при контакте слизистой рта с аллергеном наблюдается ее аллергическое воспаление.

Полоскательный тест по А. Д. Адо (тест торможения миграции лейкоцитов *in vivo*) заключается в том, что при сенсibilизации к аллергену ополаскивание рта слабым раствором этого аллергена вызывает торможение естественной миграции нейтрофилов на поверхность слизистой оболочки рта. Однако результаты недостаточно достоверны.

Сублингвальная проба используется для диагностики лекарственной аллергии, особенно в случаях, когда невозможно поставить кожные пробы.

Показание: диагностика лекарственной аллергии, особенно в случае использования таблетированных форм лекарственных средств. Для проведения используют 1/4 или 1/8 часть разовой дозы лекарственного средства.

Выполнение:

- осматривают слизистую полости рта, мягкого неба и зева;
- измеряют артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхания;
- таблетку или раствор помещают в подъязычную область и держат, не глотая, 15 минут;

Критерии положительной реакции:

- местная реакция: гиперемия, зуд, отек слизистой подъязычной области, мягкого неба или губ;
- общая реакция: снижение артериального давления более чем на 15-20 мм рт. ст. от исходного, учащение пульса более чем на 15 ударов в минуту, учащение дыхания больше, чем на 15% от исходного, кожные проявления (зуд, крапивница, гиперемия), бронхоспазм, ринит, конъюнктивит.

Примечание: в случае выраженных аллергических проявлений полость рта несколько раз прополоскать водой, принять внутрь или парентерально антигистаминное лекарственное средство, при необходимости – ГКС. При развитии ангионевротического отека Квинке – экстренная госпитализация пациента в стационар.

При отрицательной пробе использовать тестируемое лекарственное средство в течение 24 часов.

Лейкопенический тест – снижение количества лейкоцитов через 30 мин после орального приема минимальной дозы ЛС. Исходный уровень лейкоцитов определяют до пробы.

КАПЕЛЬНАЯ КОЖНАЯ ПРОБА

Показания: тестирование растворов для парентерального введения у пациентов с лекарственными реакциями в анамнезе.

Выполнение:

1. Кожу внутренней поверхности предплечья протирают 70% спиртом и дают ей просохнуть;

2. Последовательно, отступив не менее 5 см от локтевого сгиба, наносят с интервалом 4-5 см каплю 0,01% раствора гистамина (положительный контроль), каплю физиологического раствора или воды для инъекций (отрицательный контроль) и каплю испытуемого лекарственного средства в соответствии с разведениями, используемыми при проведении скарификационных и внутрикожных проб (см. ПРИЛОЖЕНИЕ 4).

3. В местах нанесения гистамина и растворителя последовательно наносят по две скарификации (поверхностных, бескровных) длиной до 5 мм отдельными стерильными скарификаторами;

4. Через 20 минут промокают капли стерильными ватными тампонами, отдельными для каждой капли.

Критерии положительной реакции:

- гиперемия, зуд, местный отек (волдырь) в месте нанесения лекарственного средства при положительном ответе на гистамин и отрицательном ответе на контрольную жидкость.

КОЖНАЯ СКАРИФИКАЦИОННАЯ ПРОБА

1. и 2. пункты – аналогично капельной пробе

3. Сквозь каждую каплю отдельным скарификатором наносят по 2 скарификации.

4. пункт – аналогично капельной пробе.

Примечание: в таблице ниже представлена оценка выраженности положительной реакции при проведении скарификационных и внутрикожных тестов.

ПРОБА УКОЛОМ (Prick-тест)

Проводится устройством, в который вставлена игла, что позволяет точно установить глубину укола и исключает нежелательное раздавлива-

ние капли при уколе. Капли раствора аллергена и контролей наносятся на обезжиренную кожу предплечья так же, как и при постановке скарификационной пробы. Результат прик - теста определяют через 15-20 мин, регистрируют в миллиметрах (измеряется наибольший диаметр папулы линейкой). Положительной реакция считается при диаметре папулы 5 мм и более, сомнительной - при 3 мм, гиперергичной - при 15 мм и более.

ВНУТРИКОЖНАЯ ПРОБА

1. Аналогично капельной пробе.

2. Натянув кожу движением пальца книзу, иглу шприца (туберкулинового или инсулинового, или объемом 1 мл) под острым углом к поверхности кожи (около 15 градусов) вводят срезом вверх так, чтобы отверстие скрылось в толще кожи. Объем вводимого раствора должен составлять не более 0,02 мл (или папула на коже не более 2 мм).

Контрольные скарификации с 0,01% раствором гистамина выполняют также, как для скарификационной пробы.

Контрольная проба с тест-контрольной жидкостью ставится внутрискожно в объеме 0,02 мл.

3. Оценивают реакцию через 20 минут (немедленная), 6-12 ч. (отсроченная), 24-48 ч. (замедленная).

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СКАРИФИКАЦИОННЫХ И ВНУТРИКОЖНЫХ ПРОБ

Обозначение реакции	Условные обозначения	Описание реакции	
		скарификационная	внутрикожная
Отрицательная	-	Размеры не отличаются от контроля	Размеры не отличаются от контроля
Сомнительная	+/-	Гиперемия без волдыря в месте скарификации	Папула, рассасывающаяся дольше контроля
Слабо положительная	+	Гиперемия, волдырь размером 2-3мм в месте скарификации, заметен при натягивании кожи	Гиперемия, волдырь диаметром 4-8 мм
Положительная	++	Гиперемия, волдырь до 5 мм заметен без натягивания кожи	Гиперемия, волдырь диаметром 8-15 мм
Резко положительная	+++	Гиперемия, волдырь с псевдоподиями диаметром до 10 мм	Гиперемия, волдырь до 15-20 мм с псевдоподиями
Сверхрезко положительная	++++	Гиперемия, волдырь более 10 мм в диаметре с псевдоподиями	Яркая гиперемия, волдырь диаметром > 20 мм с псевдоподиями и дополнительными волдырями по периферии, возможно появление общих реакций

АППЛИКАЦИОННАЯ ПРОБА (Patch-тест)

На предварительно обработанную 70% спиртом кожу накладывают кусок марли (1 см³), смоченный раствором аллергена, и фиксируют лейкопластырем. Реакцию учитывают через 30, 60 мин, 6ч, 12ч, 24ч, 48ч, 72ч. Оценка аппликационной пробы приведена ниже.

Результат реакции	Реакция кожи
Отрицательный	Изменения кожи отсутствуют
Сомнительный	Небольшая гиперемия без отека
Слабоположительный	Выраженная гиперемия без отека
Положительный	Гиперемия + папула
Резко положительный	Гиперемия + папула + везикулы

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Начальные концентрации и используемые разведения для проведения скарификационных (prick) и внутрикожных тестов

Лекарственное средство	Разведения при скарификационных (prick)-тестах		Разведения при проведении внутрикожных тестов			Примечания
	1/10 (мг/мл)	Неразбавленный (мг/мл)	1/1000 (мкг/мл)	1/100 (мкг/мл)	1/10 (мкг/мл)	
Четвертичные соединения аммония						
Succinylcholine (suxamethonium)	5	50	50	—	—	Раздражение при в/к пробах>1/1000
Benzylisoquinolones						
Atracurium	1	10	10	—	—	Раздражение при в/к пробах>1/1000
Cisatracurium	0.2	2	2	20	200	
Mivacurium	0.2	2	2	—	—	Раздражение при в/к пробах>1/1000
Galtamine	4	40	40	400	—	
Aminosteroids						
Pancuronium	0.2	2	2	20	200	
Vercuronium	0.4	4	4	40	400	
Rocuronium	1	10	10	100	—	
Местные анестетики						
Articaine	1	10	10	100	1000	
Bupivacaine	0.25	2.5	2.5	25	250	
Citanest with Octapressin	3	30	30	300	3000	
Lignocaine	1	10	10	100	1000	
Pritocaine	0.5	5	5	50	500	
Procaine	1	10	10	100	1000	
Препараты для внутривенного наркоза						
Etomidate	0.2	2	2	20	200	
Propofol	1	10	10	100	—	Раздражение при в/к пробах>1/100
Thiopental	2.5	25	25	250	2500	
Обезболивающие						
Alfentanil	50	500	—	—	—	Дегрануляция тучн.кл. (ДТК)
Fentanyl	5	50	—	—	—	ДТК
Morphine	1	10	—	—	—	ДТК
Pethidine	5	50	—	—	—	ДТК

**Начальные концентрации и используемые разведения для проведения
скарификационных, внутрикожных и аппликационных тестов**
(Skin test concentrations for systemically administered drugs – an EN-DA/EAACI
Drug Allergy Interest Group position paper, 2013)

ЛС или класс ЛС	Скарификационная проба (prick)	Внутрикожная проба	Аппликационная проба (Patch-тест)
Антикоагулянты			
Гепарины (heparin sodium, nadroparin, dalteparin and enoxaparin)*	Без разведения	Разведение 1/10	Без разведения
Гепариноиды: (Fondaparinux sodium (Arixtra), (danaparoid sodium)	Без разведения	Разведение 1/10	Без разведения
Соли платины			
Карбоплатин (Carboplatin)	10 mg/ml	1 mg/ml	Не применяют
Оксалиплатин (oxaliplatin)	1 mg/ml	0,1 mg/ml	Не применяют
Цисплатин (Cisplatin)	1 mg/ml	0,1 mg/ml	Не применяют
НПВС			
Пиразолоны (metamizol, paracetamol, propyphenazone, aminopyrine, phenazone and phenylbutazone)	порошок	0,1 mg/ml	10%
Коксибы: (celecoxib, etoricoxib and valdecoxib)	порошок		10%
Другие НПВС (aspirin, ibuprofen, naproxen, indomethacin, diclofenac, fenoprofen, meloxicam, mefenamic acid and nimesulide.	порошок	0,1 mg/ml	10%
Биопрепараты			
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml	Без разведения
Etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml	Не применяют
Infliximab NA	10 mg/ml	10 mg/ml	Не применяют
Omalizumab	1,25 mg/ml	1,25 mg/ml	Не применяют
Другие ЛС			
Местные анестетики	Без разведения	Разведение 1/10	Без разведения
Йодсодержащие рентгенконтрастные вещества	Без разведения	Разведение 1/10	Без разведения
Контрастные вещества на основе хелатных комплексов гадолиния (омнискан, магневист, премовист, дотрем и гадовист)	Без разведения	Разведение 1/10	Не применяют
E131 (Синий патентованный V, Patent Blue V, Food Blue 5, Sulphan Blue)	Без разведения	Разведение 1/10	Не применяют
Метиленовый синий (Methylene blue)		Разведение 1/100	
Флюоресцеин (Fluorescein)	Без разведения	Разведение 1/10	Без разведения
Ингибиторы протонной помпы**	Без разведения	40 mg/ml	10%
Противосудорожные	Не применяют	Не применяют	10%
Хлоргексидина биглюконат	5 mg/ml	0,002 mg/ml	1%

Примечание:

* - тестирование противопоказано при гепарин-индуцированной тромбоцитопении;

** - для лансопразола и рабепразола нет внутривенного раствора: скарификационные тесты проводят с порошком, проведение внутрикожного тестирования невозможно;

*** - в случае тяжелой реакции сначала проверьте 1%;

Ориентировочные тестовые концентрации для проведения кожных тестов с периперационными лекарственными средствами

(Skin test concentrations for systemically administered drugs – an EN-DA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper, 2013)

Лекарственные средства		Скарификационная проба (prick)		Внутрикожная проба	
Название	Концентрация без разведения (mg/ml)	Разведение	Максимальная концентрация (mg/ml)	Разведение	Максимальная концентрация (mg/ml)
Тиопентал натрия (Thiopental sodium)	25	без разведения	25	1/10	2,5
Пропофол (Propofol)	10	без разведения	10	1/10	1
Кетамин (Ketamine)	10	без разведения	10	1/10	1
Этомидат (Etomidate)	2	без разведения	2	1/10	0,2
Мидазолам (Midazolam)	5	без разведения	5	1/10	0,5
Фентанил (Fentanyl)	0,05	без разведения	0,05	1/10	0,005
Алфентанил (Alfentanil)	0,5	без разведения	0,5	1/10	0,05
Суфентанил (Sufentanil)	0,005	без разведения	0,005	1/10	0,0005
Ремифентанил (Remifentanil)	0,05	без разведения	0,05	1/10	0,005
Морфин (Morphine)	10	1/10	1	1/1000	0,01
Атракуриум (Atracurium)	10	1/10	1	1/1000	0,01
Цисатракурия бeзилат (Cisatracurium besilate)	2	без разведения	2	1/100	0,02
Mivacurium	2	1/10	0,2	1/200	0,01
Рокуроний Каби (Rocuronium Kabi)	10	без разведения	10	1/200	0,05
Векурония бромид (Vecuronium bromide)	4	без разведения	4	1/100	0,04
Панкурония бромид (Pancuronium bromide)	2	без разведения	2	1/100	0,02
Суксаметония йодид (Suxamethonium iodide)	50	1/5	10	1/100	0,5

**Протокол кожных диагностических тестов
с β-лактамами антибиотиками (по Patterson R. et al., 1997)**

Антибиотики	Кожная проба	Концентрация ЛС	Объем ЛС	Доза
Бензилпенициллоил-полилизин (Pre-Pen; 6×10^{-5} м)	Прик тест Внутрикожная	Исходное ЛС	1 капля 0,02 мл	
Калиевая соль пенициллина G (свежеприготовленный)	Прик тест Внутрикожная	10 000 ед/мл* 10 000 ед/мл*	1 капля 0,02 мл	200 ед
Смесь малых детерминант пенициллина (10^{-2} М)	Прик тест Внутрикожная	Неразведенное ЛС	1 капля 0,02 мл	
Цефалоспорины	Прик тест Внутрикожная	3 мг/мл* 3 мг/мл*	1 капля 0,02 мл	60 мкг
Азтреонам	Прик тест Внутрикожная	3 мг/мл* 3 мг/мл*	1 капля 0,02 мл	60 мкг
Имипенем	Прик тест Внутрикожная	1 мг/мл* 1 мг/мл*	1 капля 0,02 мл	20 мг
Гистамин (положительный контроль)	Прик тест Внутрикожная	1 мг/мл 1 мг/мл	1 капля 0,02 мл	
Растворитель	Прик тест Внутрикожная		1 капля 0,02 мл	

- * Исходная концентрация; для следующих проб концентрацию увеличивают до терапевтической; повторные пробы ставят через 15 мин после отрицательной предыдущей. 400000 ЕД пенициллина в этих пробах эквивалентны 250 мг другого β-лактама антибиотика

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Указания по применению аутоинъектора EpiPen

1. Заблаговременно изучите инструкцию по применению аутоинъектора, уяснив для себя, когда и каким образом его следует использовать.
2. Без снятия защитного колпачка проведите тренировочное тестирование.
3. При возникновении анафилактической реакции незамедлительно используйте аутоинъектор следующим образом:
 - возьмите в руку аутоинъектор и удерживайте шприц-тюбик только за середину, но не за какой-либо конец. Чтобы правильно сделать инъекцию, соблюдайте следующие правила:
- Никогда не перекрывайте оранжевый конец пальцами или ладонью.
- НЕ снимайте синий защитный колпачок, пока не будете готовы использовать шприц-тюбик.
4. Зажмите шприц-тюбик доминирующей рукой так, чтобы синий защитный колпачок был направлен к большому пальцу.
5. Другой рукой снимите синий защитный колпачок.
6. Поднесите шприц-тюбик EpiPen к наружной поверхности бедра на расстояние около 10 см. Оранжевый конец должен быть направлен на бедро.
7. Твердо ткните шприц-тюбиком в наружную поверхность бедра под прямым углом (должен раздаться щелчок).
8. Плотнo прижимайте шприц-тюбик к месту инъекции в течение 10 сек. По завершении инъекции окошко шприц-тюбика закроется. Извлеките шприц-тюбик (выдвинется оранжевый колпачок, закрывающий иглу) и утилизируйте, как указано ниже.
9. Помассируйте место инъекции в течение 10 секунд.

Поскольку аутоинъектор является исключительно средством оказания неотложной медицинской помощи, после его применения немедленно вызовите скорую помощь, указав диагноз «анафилаксия».

Сообщите врачу о том, что Вам была сделана внутримышечная инъекция адреналина, либо покажите ему упаковку.

При передозировке или случайной инъекции адреналина немедленно обратитесь за медицинской помощью, поскольку в таком случае может резко подняться кровяное давление, и его необходимо будет проконтролировать.

Вопросы для самоконтроля

- Профилактика анафилактического шока.
- Лекарственные средства для лечения анафилаксии, дозирование и способ и кратность введения.
- Клинические варианты анафилактического шока.
- Неотложная терапия анафилактического шока в зависимости от степени тяжести и клинического варианта.
- Тактика ведения пациента после острого периода анафилактического шока.
- Набор инструментов и лекарственных средств для оказания скорой и неотложной помощи при анафилаксии.
- Общие антигенные детерминанты лекарственных средств, вызывающих анафилаксию.

Контрольные тесты

Выберете один или несколько правильных ответов

1. Анафилактические реакции - это взаимодействие:

1. Т-лимфоцитов с антигеном
2. Макрофагов с бактериями
3. IgE-антител, связанных с базофилами/тучными клетками, и аллергена
4. IgM-антител и антигенов
5. Все перечисленное

2. Укусы каких насекомых наиболее часто вызывают инсектный анафилактический шок?

1. комары
2. москиты
3. пчелы
4. осы

3. Меры профилактики инсектного анафилактического шока:

1. обучение пациента методам самопомощи (инъекции адреналина, преднизолона)
2. применение антигистаминных ЛС
3. смазывание кожи кремами
4. специфическая иммунотерапия ядом
5. все перечисленное

4. Какое лекарственное средство является наиболее частым этиологическим фактором анафилактического шока?

1. стрептоцид
2. новокаин
3. аспирин
4. тетрациклин
5. пенициллин

5. Чаще всего лекарственный неспецифический шок вызывает:

1. физиологический раствор
2. кофеин
3. кровезамещающие растворы
4. преднизолон
5. пенициллин

6. Чаще всего анафилактический шок развивается (особенно у детей) после употребления:

1. моркови
2. капусты
3. репы
4. молока

5. сельдерей

7. Наиболее частым триггером развития анафилаксии является:

1. ультрафиолетовые лучи
2. холод
3. тепло
4. инфракрасные лучи
5. физическая нагрузка

8. Для абдоминального варианта течения анафилактического шока характерно:

1. острая дыхательная недостаточность
2. острая сердечная недостаточность
3. наличие симптомов отека мозга
4. наличие симптомов «острого живота»
5. приступ удушья

9. Для церебрального варианта течения анафилактического шока характерно:

1. острая дыхательная недостаточность
2. острая сердечная недостаточность
3. наличие симптомов отека мозга
4. наличие симптомов «острого живота»
5. приступ удушья

10. Какое лекарственное средство необходимо ввести первым при анафилаксии?

1. преднизолон
2. антибиотик
3. адреналин
4. строфантин
5. кофеин

11. При анафилактическом шоке наиболее целесообразно вводить адреналин:

1. внутривенно
2. внутрикожно
3. внутримышечно
4. подкожно
5. перорально

12. Для клиники анафилактического шока характерно:

1. низкое артериальное давление
2. пульс слабого наполнения
3. глухие тоны сердца
4. высокое артериальное давление
5. ясные тоны сердца

13. Для анафилактического шока средней тяжести течения характерно:

1. наличие короткого продромального периода
2. отсутствие продромального периода
3. обморок
4. нормальное артериальное давление
5. высокое артериальное давление

14. Мероприятия, проводимые при лечении анафилактического шока начинаются с:

1. оказания немедленно медицинской помощи на месте
2. транспортировки больного в медицинское учреждение
3. введения антибиотиков
4. вызова специализированной бригады скорой помощи
5. промывания желудка

15. Интенсивная терапия при анафилактическом шоке заключается в применении:

1. адреналина, физраствора в/в
2. антигистаминных лекарственных средств
3. иммунодепрессантов
4. пенициллиназы
5. новокаина

16. У пациента в анамнезе анафилактический шок на неизвестный антибиотик. Ваша тактика при необходимости назначения ему антибактериальной терапии:

1. ввести антибиотик по методу Безредко
2. провести лабораторное тестирование с антибиотиками
3. предварительно ввести адреналин
4. назначить ранее не применявшееся лекарственное средство
5. поставить кожные пробы с препаратами резерва

17. К мерам профилактики лекарственного анафилактического шока относится:

1. тщательный сбор аллергологического анамнеза
2. правильное оформление медицинской документации
3. полная элиминация аллергена
4. назначение антилейкотриеновых препаратов
5. профилактическое назначение иммунодепрессантов

18. Суточная доза вводимого адреналина не должна превышать:

1. 1 мл
2. 3 мл
3. 5 мл
4. 0,1 мл
5. 0,5 мл

19. При рефрактерной гипотензии используют:

1. мочегонные
2. вазодилататоры

3. вазопрессорные амины

4. оксигенотерапию

5. бронхолитики

20. Лабораторный маркер, отражающий наличие анафилаксии:

1. трипсин

2. триптаза

3. альдолаза

4. амилаза

5. миелопероксидаза

21. В качестве антагонистов H1 – рецепторов гистамина при шоке используют:

1. лоратадин

2. хлоропирамин

3. кетатифен

4. клемастин

5. дипразин (пипольфен)

22. Анафилактический шок является следствием:

1. медикаментозной аллергии

2. алиментарной аллергии

3. укусов насекомых

4. гемотрансфузии

5. все ответы верны

23. У пациента 32 лет, страдающего острым пиелонефритом, на введение цефтриаксона внутривенно развился анафилактический шок.

При оказании неотложной помощи показано все, кроме:

1. Прекратить введение лекарственного средства

2. Ввести адреналин

3. Ввести ГКС

4. Ввести антигистаминные лекарственные средства

5. Ввести кальция хлорид или кальция глюконат

24. Введение эуфиллина при анафилаксии показано:

1. Всем пациентам

2. Пациентам с одышкой

3. Пациентам с бронхоспазмом, после стабилизации АД

4. Пациентам с за грудиными болями, после стабилизации АД

5. Пациентам с бронхиальной астмой

25. Снижение артериального давления при анафилактическом шоке обусловлено действием:

1. адреналина

2. тромбксана

3. гистамина

4. миоглобина

5. глюкокортикоидов

26. Пациента 34-х лет во время полевых работ пчела ужалила в шею, после чего он ощутил головокружение, резкую слабость. Через некоторое время появились осиплость голоса, «лающий кашель», нарастающая одышка. АД 80/40 мм.рт.ст. какое лекарственное средство необходимо ввести пациенту?

1. дифенгидрамин
2. метамизол
3. хлоропирамин
4. преднизолон
5. эпинефрин

27. Для лечения анафилактического шока, не используют:

1. норадреналин
2. глюкокортикоиды
3. кальция глюконат
4. адреналин
5. кислород

28. Первое введение адреналина при анафилаксии у взрослых, как правило, проводится:

1. внутримышечно 1 мл
2. подкожно 1мл
3. подкожно 0,5 мл
4. внутримышечно 0,5 мл
- 5.внутривенно 0,5мл

29. У пациентки после 8-й инъекции гентамицина возникли заторможенность сознания, головокружение, потливость, слабость, зуд кожи через 20 мин симптомы исчезли без лечения. Ваш диагноз:

- 1.обморочное состояние
- 2.непереносимость гентамицина с клиникой заторможенности сознания
- 3.лекарственная аллергия на гентамицин легкой тяжести
- 4.анафилактический шок на гентамицин, легкое течение

30. Количество аллергена, вводимое при проведении кожных тестов с небактериальными аллергенами составляет:

- 1.0,1 мл
- 2.0,01 мл
- 3.0,2 мл
- 4.0,02 мл
- 5.0,002 мл

31. Кожные пробы считаются достоверными, если:

- 1.тест-контроль, гистамин и аллергены дали положительную реакцию
- 2.тест-контроль, гистамин и аллергены дали отрицательную реакцию

3.тест-контроль и гистамин дали отрицательную реакцию
4.тест-контроль дал отрицательную, а гистамин – положительную реакцию

5.тест-контроль дал положительную, а гистамин – отрицательную реакцию

32. Положение тела при развившемся анафилактическом шоке у беременной должно быть:

- 1.лежа на левом боку
- 2.сидя
- 3.лежа на правом боку
- 4.лежа на спине с приподнятыми ногами
- 5.положение роли не играет

33. Осложнениями сублингвального теста с лекарственными средствами являются:

- 1.анафилактический шок
- 2.отек языка, губ
- 3.крапивница
- 4.осложнений не бывает
- 5.пневмония

34. Какие из перечисленных мероприятий применяются для профилактики лекарственного анафилактического шока?

- 1.прием антигистаминных лекарственных средств
- 2.назначение глюкокортикостероидных гормонов
- 3.постановка кожных тестов
- 4.сбор аллергоанамнеза
- 5.все перечисленное

35. У пациента крапивница на пенициллин не исчезла после введения клемастина и увеличивается, следует назначить:

- 1.хлоропирамин
- 2.кларитин
- 3.адреналин
- 4.преднизолон
- 5.все перечисленное

36. У пациента в анамнезе был анафилактический шок на какое-то лекарственное средство, а в связи с пневмонией ему необходимо ввести антибиотик, ваша тактика:

- 1.вводить по Безредко (вначале 10 000 ЕД внутримышечно, через 20 мин 100 000 ЕД, еще через 30 мин 1млн ЕД)
- 2.предварительно ввести димедрол
- 3.не использовать пенициллины как распространенные лекарственные средства
- 4.после предварительного лабораторного обследования с выбранным лекарственным средством поставить скарификационные, затем внутри-

кожные пробы и при отрицательной реакции ввести данное лекарственное средство

5. до инъекции лекарственного средства обработать место введения преднизолоновой мазью

37. Какие пробы необходимы для исключения ложноположительных результатов внутрикожных тестов с лекарственными средствами?

1. проба с гистамином
2. проба с адреналином
3. проба с физиологическим раствором
4. все перечисленное

38. Сублингвальный провокационный тест с лекарственными средствами может проводить

1. врач-терапевт
2. врач любой специальности
3. ЛОР-врач
4. только врач-аллерголог
5. врач –стоматолог

39. В течении анафилаксии могут отмечаться 2 волны резкого падения артериального давления. Какая ваша тактика в отношении пациентов, перенесших анафилактических шок:

1. не требуют госпитализации
2. рекомендовать посещение поликлиники
3. госпитализация в стационар
4. направить в реабилитационный центр
5. амбулаторное лечение.

40. Лекарственная терапия при анафилаксии заключается в применении:

1. адреналина
2. физиологического раствора хлорида натрия
3. дифенгидрамина
4. преднизолона
5. морфина

41. Анафилаксия является следствием:

1. лекарственной аллергии
2. алиментарной аллергии
3. укусов насекомых
4. гемотрансфузии
5. все ответы верны

42. Провокационные тесты:

1. кожные
2. подъязычные
3. интраназальные
4. ингаляционные

5. все перечисленные
- 43. Аллергенными лекарственными средствами не являются:**
1. все антибиотики
 2. местные анестетики
 3. сульфаниламиды
 4. нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
 5. ничего из перечисленного
- 44. После перенесенного анафилактического шока может развиваться следующее осложнение:**
1. парапроктит
 2. делирий
 3. миокардит
 4. остеомиелит
 5. синдром Ди-Джорджи.
- 45. Какие пробы необходимы для исключения ложноотрицательных результатов внутрикожных тестов с лекарственными средствами?**
1. проба с гистамином
 2. проба с адреналином
 3. проба с физиологическим раствором
 4. все перечисленное
- 46. Вариантами клинического течения анафилаксии являются:**
1. асфиксический
 2. гемодинамический
 3. церебральный
 4. абдоминальный
 5. инфекционный
- 47. В стоматологическом кабинете районной поликлиники после введения лидокаина у пациента развился анафилактический шок. Какие из перечисленных иммуноглобулинов обуславливают развитие анафилаксии?**
1. Ig E
 2. Ig M
 3. Ig A
 4. Ig D
- 48. У пациента после введения противостолбнячной сыворотки развился анафилактический шок. Какие клетки выделяют медиаторы при классическом варианте протекания анафилаксии?**
1. тучные клетки
 2. эозинофилы
 3. Т-лимфоциты
 4. нейтрофилы
 5. В-лимфоциты

49. Через несколько минут после введения лекарственного средств, артериальное давление у пациента снизилось до 70/30 мм рт. ст. Какой из химических медиаторов анафилаксии вызывает вазодилатацию и шок?

1. гистамин
2. гепарин
3. интерлейкины
4. фактор хемотаксиса эозинофилов
5. фактор хемотаксиса нейтрофилов

50. Врачом скорой помощи у пациента был диагностирован анафилактический шок, сопровождавшийся бронхоспазмом. Выделение какого биологически активного вещества тканевыми базофилами предопределяет такую клиническую симптоматику?

1. гистамина
2. гепарина
3. брадикинина
4. простагландинов
5. лейкотриенов

Ответы

1. – 3	26. – 5
2. – 3	27. – 3
3. – 4	28. – 4
4. – 5	29. – 4
5. – 3	30. – 4
6. – 4	31. – 4
7. – 5	32. – 1
8. – 4	33. – 1, 2, 3
9. – 3	34. – 3, 4
10. – 3	35. – 4
11. – 3	36. – 4
12. – 1	37. – 3
13. – 1	38. – 2
14. – 1	39. – 3
15. – 1	40. – 1, 2, 3, 4
16. – 2, 5	41. – 5
17. – 1	42. – 5
18. – 2	43. – 5
19. – 3	44. – 3
20. – 2	45. – 1
21. – 2, 4	46. – 1, 2, 3, 4
22. – 5	47. – 1
23. – 5	48. – 1
24. – 3	49. – 1
25. – 3	50. – 1

Рекомендуемая литература

1. International consensus on (ICON) anaphylaxis / FER. Simons [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 9.
2. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of Anaphylaxis / FER. Simons [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. - 587-93.
3. Сепиашвили, Р.И. Анафилаксия / Р.И. Сепиашвили. – М.: Медицина-Здоровье, 2015. – 12с.
4. Об утверждении клинических протоколов «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», «Диагностика и лечение системной токсичности при применении местных анестетиков»: Постановление МЗ РБ от 18 июля 2016 г. №88. – Минск, 2016. – 17с.
5. Клинический протокол «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией»: Постановление МЗ РБ от 1 июня 2017 г. №50. – Минск, 2017. – 9с.
6. World Allergy Organization Anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. / FER. Simons [et al.] // International archives of allergy and immunology. - 2013. – Vol. 162, № 3. – P. - 193-204.
7. Новиков, Д.К. Клиническая аллергология / Д.К. Новиков. - Мн.: Вышэйшая школа, 1991. - 511 с.
8. Новиков, Д.К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков // М.: Национальная академия микологии, 2001. - 330 с.
9. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / A. Muraro [et al.] // Allergy. – 2014. № 69. P. 1026-1045.
10. Сепиашвили, Р.И. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме / Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянская. - М.: Медицина-Здоровье, 2011. - 12 с.

Дополнительная литература

1. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. / A. Robert [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 133, № 2. – P. - 461-467.
2. Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients / RL Campbell [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 129. – P. – 748-52.
3. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of Anaphylaxis / FER. Simons [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 12, №4. – P. - 389-399.

4. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of Anaphylaxis / FE. Simons [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2010. Vol. 4. № 2. – P.13-37.
5. Simons, FE. Anaphylaxis / FE. Simons // J Allergy Clin Immunol. – 2010. Vol. 125(suppl). – P. - 161-81.
6. Simons, FE. Evidence-based management of anaphylaxis / FE Simons, A. Sheikh // Allergy. – 2007. – Vol. 62. P. - 827-829.
7. Мачарадзе, Д.Ш. Анафилаксия. Некоторые факторы риска / Д.Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2012. № 4. – С. 43-47.
8. Мачарадзе, Д.Ш. Анафилаксия: этиология, патогенез, лечение. Медицинская помощь / Д.Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2004. № 2. P. 49-52.
9. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update / P. Liberman [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. №126. P. 477-480.
10. Нишева, Е.С. Анафилактический шок другие угрожающие жизни анафилактические и анафилактоидные синдромы: учеб-мет. пособие / Е.С. Нишева, С.Л. Акимова. - СПб.: Санкт-Петербургский общественный фонд «Поддержка медицины», 2012. – 64 с.
11. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American college of allergy, asthma and immunology epidemiology of anaphylaxis working group. / P. Lieberman [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2006. – Vol. 97. P. -596-602.
12. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe / M. Worm [et al.] // Allergy. – 2012. № 67. P. 691-698.
13. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: protocol for a systematic review / S. Sukhmeet [et al.] // Clinical and Translational Allergy. – 2013. № 3. P. 9.
14. Тепаев, Р.Ф. Современные рекомендации по терапии анафилактического шока у детей / Р.Ф. Тепаев, Л.Р. Селимзянова, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. № 12 (4). – С. - 435-440.
15. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update / L. Cox [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2011. № 127 (1). P. 1-55.
16. Мачарадзе, Д.Ш. Лечение анафилаксии / Д.Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2012. № 6. С. 46-49.
17. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper / K. Brockow [et al.] // J. Allergy – 2013. №68. P. 702-712.

Учебное издание

Новиков Дмитрий Кузьмич
Выхристенко Людмила Ростиславна
Новиков Павел Дмитриевич
и др.

**АНАФИЛАКСИЯ. АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК.
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

пособие

Редактор Д.К. Новиков
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка И.В. Семенова
Корректор В.В. Янченко

Подписано в печать _____ г. Формат бумаги 64х84 1/16.
Бумага типографская № 2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. ____
Уч. изд. л. ____ Тираж ____ экз. Заказ № ____
Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013
пр. Фрунзе, 27, 210026, г. Витебск